INTRAMOLEKULARE AROMATENALKYLIERUNG:

Synthese und Stereochemie partiell hydrierter Dibenz [f,ij] isochinoline

Josef Martin Friesinger

Diss. München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544308_0003

INTRAMOLEKULARE AROMATENALKYLIERUNG:

Synthese und Stereochemie partiell hydrierter Dibenz [f,ij] isochinoline

Dissertation
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Josef Martin Friesinger
aus München

München 1983

1. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Reimann
2. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Die Dissertation wurde am 2.12.1983 der Fakultät zur Beurteilung vorgelegt.

Tag der mündlichen Prüfung: 2.2.1984

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. E.Reimann angefertigt.

Für die intensive Förderung und stetige Diskussionsbereitschaft sowie die vielen Anregungen bei der Durchführung meiner Dissertation möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. E. Reimann ganz herzlich bedanken.

Herrn Prof. Dr. F. Eiden danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Frau I. Stekker möchte ich für die Aufnahme der ^{1}H-NMR-Spektren und die Anfertigung der CHN-Analysen herzlich danken.

Frl. E. Visintainer und Herrn Dr. W. Dammertz danke ich für die Aufnahme der ^{13}C-NMR-Spektren.

Inhaltsverzeichnis

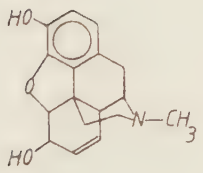
1. Einleitung 1
1.1 Themenstellung 4
1.2 Syntheseplan 6

2. Allgemeiner Teil 8
2.1. Synthese der Ausgangsstoffe 8
2.1.1. 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-on 8
2.1.2. 2,4-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-on 18
2.1.3. Methoxysubstituierte Benzylchloride 19
2.2. Verknüpfung der Ausgangsstoffe 21
2.3. Katalytische Hydrierung der 4-Methyl-5-benzyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-ole zu den entsprechenden Tetrahydrochinolinen 34
2.4. Darstellung der Methoiodide 38
2.5. Reduktion der Methoiodide mit Natriumborhydrid zu den entsprechenden Octahydrochinolinen 39
2.5.1. Reduktion der N,4-Dimethyl-5-benzyltetrahydrochinoliniumiodide 43
2.5.2. Reduktion der N,2,4,-Trimethyl-5-benzyltetrahydrochinoliniumiodide 54
2.6. Cyclisierungen 61
2.6.1. Cyclisierung der sauerstofffreien Verbindungen 63
2.6.2. Cyclisierung der sauerstoffhaltigen Vorstufen 68
2.6.2.1. Cyclisierung der p-Methoxy-Derivate 70
2.6.2.2. Cyclisierung des 2-Methoxyderivats 71
2.6.2.3. Cyclisierung der 3-Methoxy-Derivate 71
2.6.2.4. Cyclisierung der 3,4-Dimethoxy-Derivate 75
2.7. Verätherung monohydroxilierter Cyclisierungsprodukte mit Diazomethan 79
2.8. Stereochemie der Cyclisierungen 81
2.9. Cyclisierung der Δ^3-Octahydrochinoline 90

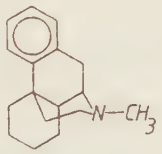
3. Zusammenfassung 97
4. Experimenteller Teil 100
5. Spektrenkatalog 203
6. Literaturverzeichnis 222

1. Einleitung:

Obwohl bereits 1806 von dem Apotheker F.W.A. Sertürner, dessen 200.Geburtstag in diesem Jahr im Rahmen eines Symposiums gebührend gefeiert wurde, das Morphin *1* aus Opium isoliert worden war, dauerte es doch noch über hundert Jahre bis die Strukturformel des Alkaloids 1925 durch Robinson und Gulland [1] aufgeklärt und durch Arbeiten von Schöpf [2] endgültig bewiesen wurde. Gleichwohl vergingen noch weitere Jahrzehnte, bis Grewe [3] mit seiner N-Methylmorphinansynthese *2* das Kohlenstoffgerüst aufbauen und Gates und Tschudy [4] nochmals 4 Jahre später die erste Totalsynthese des Morphins veröffentlichen konnten.



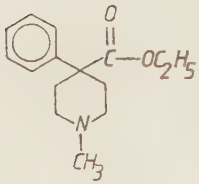
1



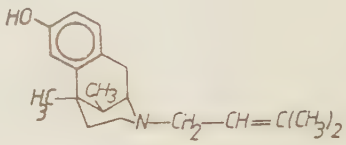
2

Als Wirkungsprinzip des Morphins wurden längere Zeit verschiedene Partialstrukturen, etwa das Phenanthren- oder das Isochinolingerüst diskutiert, bis sich Schaumann v.a. auch unter Einbeziehung des von Eisleb 1941 [5] synthetisierten stark wirksamen Pethidins *3*

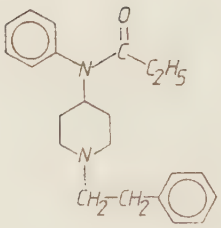
mit der Annahme einer 4-Phenylpiperidinstruktur als analgiphorer Gruppe durchsetzte. Diese Struktur zeigen z.B. auch die Analgetika aus der Benzomorphan-Reihe, die durch May und Mitarbeiter[6] zwischen 1955 und 1960 bekannt gemacht wurde, und als deren bekannter im Handel befindlicher Vertreter das Pentazocin (Fortral®) *4a* genannt sei.



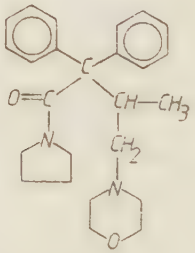
3



4a



5



6

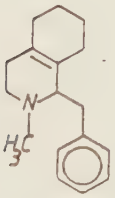
Da allerdings in neuerer Zeit noch wirksamere Analgetika wie z.B. das Fentanyl *5* oder Dextromoramid *6* synthetisiert worden sind, die nicht diesen engen Eingrenzung genügen, wurde versucht, eine gewisse Erweiterung mit folgenden Forderungen für ein zentral wirksames Analgetikum zu erreichen.

Danach sind folgende Strukturmerkmale charakteristisch:

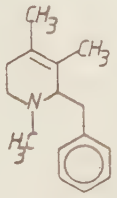
1) Als Zentralatom ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom, das mit keinem Wasserstoffatom mehr verbunden ist.
2) Ein basisches, meist tertiäres Stickstoffatom
3) Ein aromatischer Rest am Zentralatom
4) Ein C-C-Glied zwischen dem Zentralatom und dem basischen Stickstoffatom.

Diese Regeln sind allerdings mehr als Leitlinie denn als absolute Postulate zu verstehen, die möglicherweise noch weitere Modifizierungen erfahren werden, zumal die Entdeckung von Opiatrezeptoren in neuerer Zeit eine weitere Dimension für die Suche nach zentralangreifenden Analgetika erschlossen hat.
Nicht in dieses Schema paßt zum Beispiel das bereits erwähnte Fentanyl *5* .

Die Synthese der Morphinane *2* und Benzomorphane *4* ist am elegantesten durch die intramolekulare Aromatenalkylierung der Vorstufen *73* und *74* möglich.
In Analogie dazu war in unserem Arbeitskreis versucht worden, 2-3 anellierte heterocyclische Vorstufen, nämlich N-Methyl-octahydrochinoline wie *75* und *76* intramolekular zu cyclisieren. Beide Versuche waren gescheitert [11].

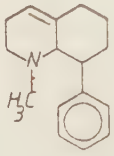


73

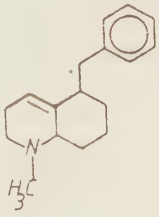


74

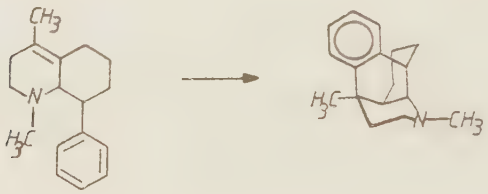
75



76



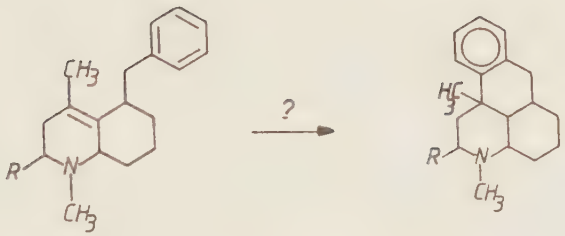
Daß für das Mißlingen der Reaktion nicht primär die Anellierung der Olefine verantwortlich war, konnte Lodde [9] zeigen, indem es ihm gelang, N,4-Dimethyl-8-phenyl-1,2,3,5,6,7,8,8a- octahydrochinolin *51* erfolgreich zum gewünschten Produkt *77* zu cyclisieren. Offensichtlich wird durch die Einführung der Methylgruppe in 4- Stellung die Doppelbindung durch ihre ditertiäre Lage so stabilisiert, daß eine Wanderung unterbleibt und ein Ringschluß möglich wird.



51 *77*

1.1. Themenstellung

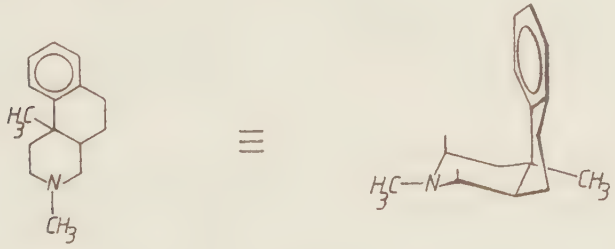
Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun, weitere Einblicke in die Gesetzmäßigkeiten der intramolekularen Friedel-Crafts Alkylierung zu ermöglichen. Zu diesem Zweck sollte überprüft werden, ob die durch Loddes Arbeit gewonnenen Erkenntnisse auch auf Verbindung *76* übertragbar wären und somit auch 4-Methyl-5-benzyl-octahydrochinoline *48* erfolgreich cyclisiert werden könnten.



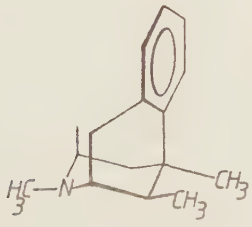
48 60

Dabei sollte vor allem auch versucht werden, Aussagen zum stereochemischen Aspekt der Cyclisierungsreaktion zu machen,da ihr in der Literatur, teilweise nur aufgrund von Analogieschlüssen[3,6] eine beträchtliche Stereoselektivität zugeschrieben wird, ohne daß der Reaktionsmechanismus letztlich als völlig geklärt betrachtet werden könnte.

Das Ringsystem *60* berücksichtigt die bereits genannten Regeln für zentrale Analgetika (Seite 3) und weist zugleich einzelne vergleichbare Strukturmerkmale mit den Benzomorphanen *4* und einem bereits synthetisierten Octahydrobenzo[f]isochinolin *8* auf.[8]



8 *8*



4

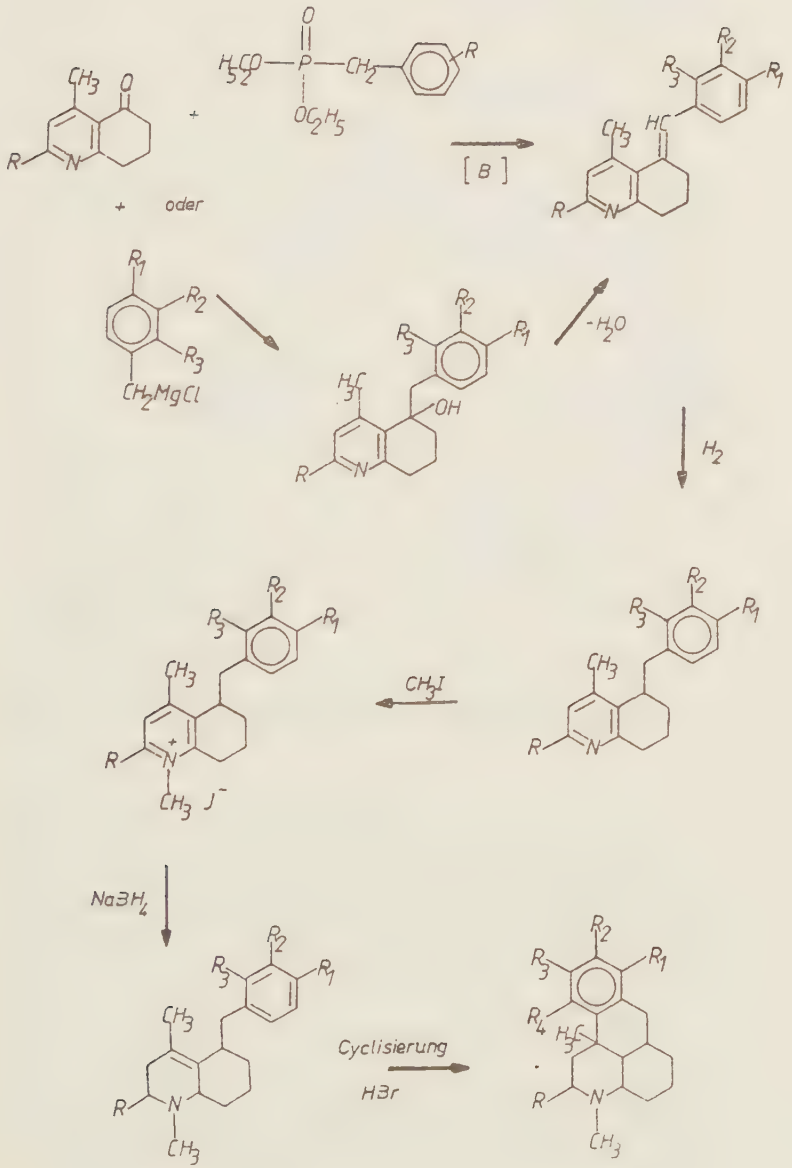
Eine weitere Anellierung würde dabei 8 die konformative Beweglichkeit nehmen und damit die den Benzomorphanen analoge cis-Konformation stabilisieren, in der eine analgetische Wirkung zu erwarten ist.

Eine Synthese dieses Ringsystems war auch von Hahne bereits 1975 vergeblich versucht worden[85].

1.2.3. Syntheseplanung

Die Planung sah als Ausgangssubstanzen 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin-5-one mit 4-ständiger Methylgruppe vor. Diese ist nach den Erfahrungen in unserem Arbeitskreis nötig, um die im vorletzten Schritt der Synthesekette durch die Borhydridreduktion entstandene Doppelbindung zu stabilisieren und ihre Wanderung in eine andere Lage bei der Cyclisierung zu verhindern[9]. Zwar ist grundsätzlich, wie Beispiele auch in unserem Arbeitskreis zeigten, eine Cyclisierung mit einer monotertiären Doppelbindung möglich[10], dann aber darf der stabilisierende Alkylrest nicht Teil eines anellierten Cycloalkanoringes sein[9].

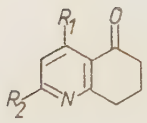
Der im einzelnen geplante Syntheseweg kann dem folgenden Schema entnommen werden.

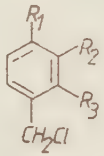

oder
[B]
$-H_2O$
H_2
CH_3I
$NaBH_4$
Cyclisierung
HBr

2. Allgemeiner Teil

2.1. Synthese der Ausgangsstoffe

Als Ausgangssubstanzen wurden 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-on *9b* und 2,4-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-on *9d* neben verschieden methoxylierten Benzylchloriden *10* benötigt.





9

	R_1	R_2
a	H	H
b	CH_3	H
c	CH_3	CH_3
d	H	CH_3

10

	R_1	R_2	R_3
a	H	H	H
b	OCH_3	H	H
c	H	OCH_3	H
d	OCH_3	OCH_3	H
e	H	H	OCH_3

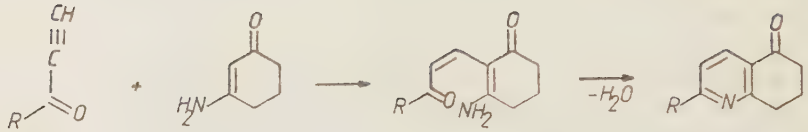
2.1.1. Synthese von 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-on *9b*

Diese Verbindung fand sich bei Durchsicht der Chemical Abstracts nur an einer Stelle erwähnt [12]. Danach wurde sie von Sokolov und Mitarbeitern durch Kondensation von 3-Amino-2-cyclohexen-1-on [13,14] *11* und Methylvinylketon *12* in Ethanol bei 70-80 °C erhalten.

12 *11* *9b*

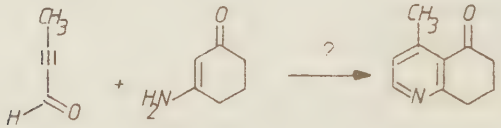
Obgleich die näheren Reaktionsbedingungen leider nicht zugänglich waren, war eine Nacharbeitung in unserem Arbeitskreis versucht worden. Das dabei isolierte Produkt allerdings konnte eindeutig als das isomere 2-Methyl-Derivat *9d* identifiziert werden. Das ^{1}H-NMR-Spektrum (Siehe S 205) zeigt im Aromatenbereich zwei Dubletts für die Pyridinprotonen, die sowohl von ihrer Lage her (δ= 7.08 ppm und δ= 8.08 ppm) als auch aufgrund der Größe ihrer Kopplungskonstanten (J= 8 Hz) die α- und γ-Stellung des Heteroaromaten besetzen müssen[15,16]. Der relativ hohe Wert für das γ- Pyridinproton erklärt sich durch die Nachbarschaft der Carbonylgruppe. (vgl. die Werte für das 1-Tetralon.[16]) Das Signal für die Protonen der Methylgruppe erscheint als Singulett bei 2.57 ppm und entspricht somit der Zuordnung zum 2-Methyl-5,6,7,8,-tetrahydrochinolin-5-on *9d* . Allerdings könnte nur aufgrund dieses Wertes alleine *9b* nicht von vorneherein ausgeschlossen werden, weil für eine Methylgruppe in 4-Stellung wegen des Anisotropieeffektes der benachbarten Carbonylgruppe eine Tieffeldverschiebung gegenüber der üblichen Lage (δ = 2.37 ppm) zu erwarten ist.[17,18]
Die Reaktion sollte somit als eine Michael-Addition des Enaminons[27] *11* an das α,β-ungesättigte Keton *12* mit anschließender Kondensation und oxidativer Aromatisierung verlaufen sein.

Also mußte eine neue Möglichkeit zur Synthese von *9b* gesucht werden:
Das unsubstituierte 5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-on *9a* , ebenso wie das 2-Methyl-Derivat *9d* waren bereits durch Umsetzung des leicht zugänglichen 3-Amino-2-cyclohexen-1-on *11* mit Propinal (*13* , R=H) bzw. 3-Butin-2-on (*13* R=CH_3) erhalten worden[13,19]:



13 11 14 9a R=H 9d R=CH_3

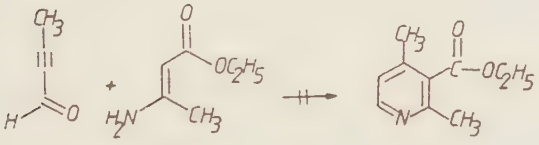
Dabei reagieren *13* und *11* im Sinne einer Michael-Addition unter Bildung einer Zwischenstufe *14* [20,21]. Im zweiten Schritt erst erfolgt die Bildung des Heterocyclus durch Kondensation der Amino- mit der Carbonylfunktion. Durch Verwendung von 2-Butinal *15* schien es möglich, in gleicher Reaktion *9b* zu erhalten.



15 11 9b

Wie aber genauere Durchsicht der Literatur ergab, hatte bereits Bohlmann [21] bei ähnlichen Kondensationsreaktionen festgestellt, daß bei Ersatz des Acetylen-Wasserstoffatoms durch einen Alkylrest die nukleophile Reaktionsbereitschaft des endständigen Acetylenkohlenstoffs stark geschwächt wird und die normale Aldolkondensation nun die schneller verlaufende Reaktion ist. So war z.B. aus 2-Butinal *15* (Tetrolaldehyd) und Aminocrotonsäureethylester *16* nicht der erwartete 2,4-Dimethyl-nicotinsäureester *17*, sondern ein Dihydropyridin *18* nach dem

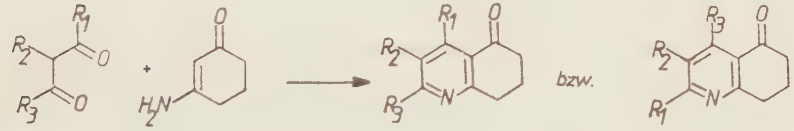
Schema einer normalen Hantzschen Pyridinsynthese entstanden:



15 16 17 18

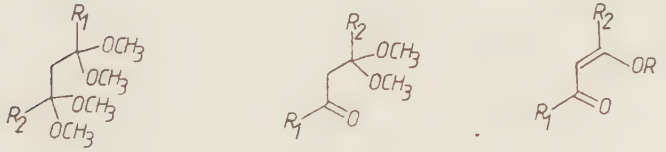
Aus diesem Grunde wurde diese Methode nicht weiter verfolgt.

Die gebräuchlichste und universeller anwendbare Methode zur Darstellung substituierter 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin-5-one *9* besteht in der Umsetzung von ß-Dicarbonylverbindungen *19* bzw. deren Derivaten mit 3-Aminocyclohexenon *11* [15,22,45]



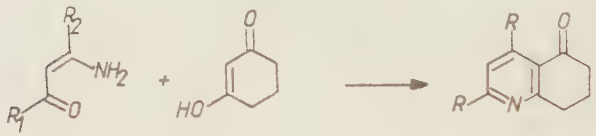
19 11 9

Als Derivate der ß-Dicarbonylverbindungen werden auch die entsprechenden Tetramethoxyalkane [23] *20*, Monoacetale [24] *21* und Enolether [26] *22* verwendet.



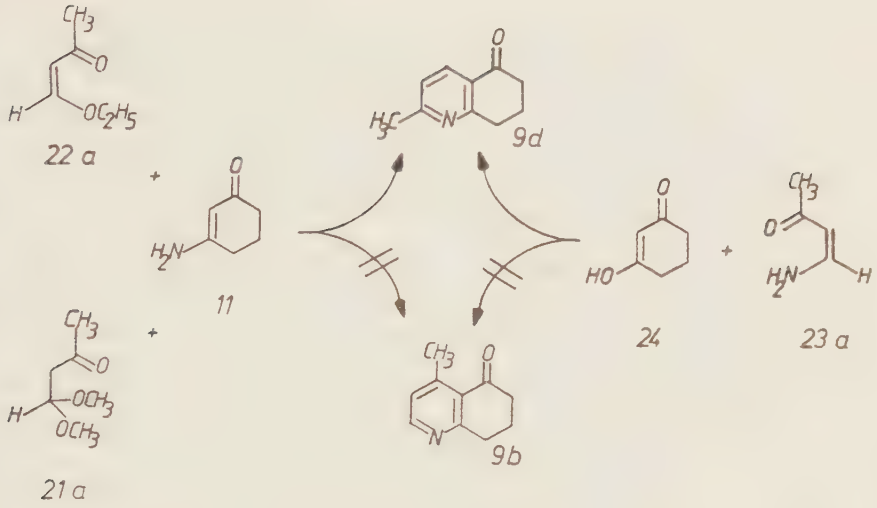
20 21 22

Ebenso können nicht trans-fixierte Enaminone *23* zur Kondensation mit Cyclohexan-1,3-dion[25] (Dihydroresorcin) *24* verwendet werden:[26]



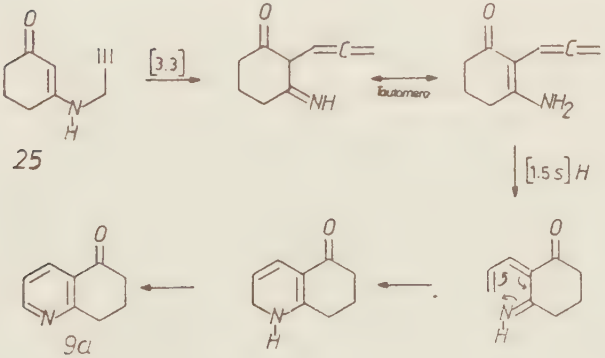
23 *24* *9*

Bei all diesen Kondensationen allerdings ist bei Verwendung einer unsymmetrisch substituierten β-Dicarbonylverbindung eine exakte Voraussage der Kondensationsrichtung nicht immer möglich, so daß mit Stellungsisomeren gerechnet werden muß. Untersuchungen einer belgischen Arbeitsgruppe zeigten jedoch, daß hierbei immer mit einer primären Kondensation der reaktiveren Carbonylfunktion mit dem als nukleophilen Zentrum fungierenden C-2-Atom des 3-Amino-2-cyclohexen-1-ons *11* zu rechnen ist[15], da die Basizität der Aminogruppe in 3-Stellung aufgrund des vinylogen Säureamidcharakters erheblich abgeschwächt ist.[27]
So wurde auch bei Verwendung von 1,1-Dimethoxy-butan-3-on[24] *21a* und 4-Ethoxy-but-3-en-2-on[26] *22a* nur das 2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-on *9d* erhalten. Auch bei Umsetzung von 4-Amino-but-3-en-2-on *23a* mit Dihydroresorcin *24* enstand *9d* , wobei es offensichtlich im Laufe der Reaktion zu einer Umaminierung gekommen ist, wie sie auch in ähnlichen Fällen bereits beobachtet worden war.[29,30]



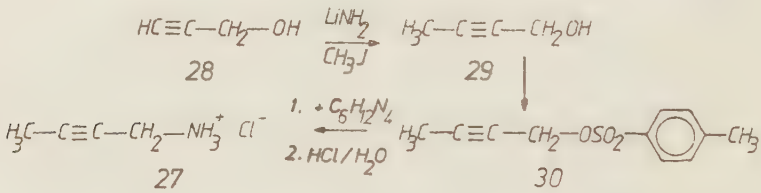
Diese Ergebnisse ließen es unmöglich erscheinen, das 4-Methyl-Derivat ***9b*** auf einem solchen Wege zu erhalten.

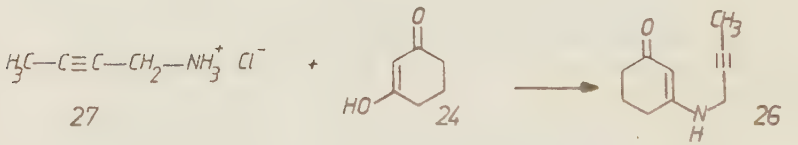
Eine weitere Möglichkeit zur Synthese des gesuchten Ketons zeigte sich durch eine neuere Arbeit, in der 3-(2-Propinylamino)-2-cyclohexen-1-on ***25*** thermisch zum 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin-5-on ***9a*** cyclisiert worden war:[28)]



Dabei handelt es sich um eine Amino-Claisen Umlagerung mit anschließender Elektrocyclisierung und Oxidation. Bei diesem Reaktionsmechanismus sollte eine Methylsubstitution am endständigen Alkin-Kohlenstoff kein Hindernis darstellen, sind doch derartige Umlagerungsreaktionen mit Butinylverbindungen bekannt.[31,32)]

Da die für die beabsichtigte Cyclisierung zu *9b* benötigte Vorstufe, das 3-(2-Butin-1-yl-amino)-2-cyclohexen-1-on *26* ,nicht bekannt war, mußte allerdings erst ein Weg zu deren Darstellung gefunden werden. Die Synthese erfolgte nach folgendem Schema:





Propinol *28* kann in flüssigem Ammoniak nach einer Vorschrift von L. Brandsma[35)] mit Lithiumamid und Methyliodid zum 2-Butin-1-ol *29* alkyliert werden, ohne daß die alkoholische Gruppe, etwa als Dihydropyranylether geschützt werden müßte. Der Alkohol ließ sich mit p-Toluolsulfonsäurechlorid in sehr guter Ausbeute verestern,wobei eine gegenüber dem Literaturverfahren[33)] wesentlich kürzere und ergiebigere Methode (30% höhere Ausbeute) gefunden werden konnte. Der Ester *30* ergibt mit Hexamethylentetramin eine Additionsverbindung, die mit wäßrig-alkoholischer Salzsäure zum 1-Amino-2-butin zerlegt wird[33,34)].

(Methode nach Delépine). Da das primäre Amin eine hohe Wasserlöslichkeit besitzt ist eine kontinuierliche Extraktion mit Ether nötig, wie sie bei derartigen Verbindungen (Tetrol-Derivate) oft angewendet wird.[33,35,36] Die Isolierung erfolgt danach als Hydrochlorid, da die freie Base sehr hygroskopisch und schwer wasserfrei zu erhalten ist.

Bei der Kondensation von Cyclohexan-1,3-dion ***24*** mit dem Amin ***27*** erhielt ich 3-(2-Butin-1-yl-amino)-2-cyclohexen-1-on ***26*** in guter Ausbeute (80%)

Die Reaktion stellt die Umsetzung einer 1,3-Dicarbonylverbindung mit einem primären Amin dar, bei der aufgrund der Konjugationsmöglichkeit ein Enamin statt eines Azomethins entsteht.[37,38] Das Vorliegen der Enaminon-Struktur läßt sich auch im ^{1}H-NMR-Spektrum durch die beobachtete-HN-CH_2-Kopplung beweisen.[39] Durch Erhitzen auf 210 ^{0}C und anschließende Destillation konnte aus ***26*** tatsächlich 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-on ***9b*** erhalten werden:

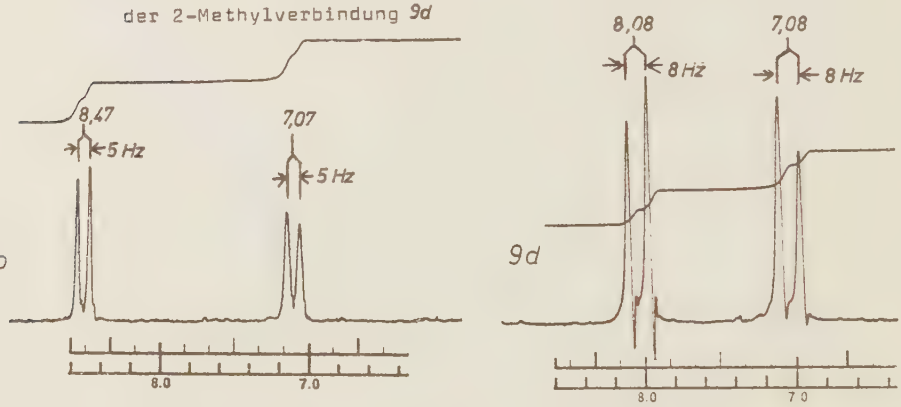
26 ***9b***

Im IR-Spektrum erscheint eine sehr starke Carbonylbande bei 1680 cm^{-1} , was für eine aromatische Konjugation spricht. Die Lage dieser Bande im Tetralon-1 (1685 cm^{-1}), 3-Acetylpyridin (1657 cm^{-1}) und 2-Methyl-3-acetylpyridin (1697 cm^{-1}) ebenso wie im 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin-5-on (1698 cm^{-1}) ist

ähnlich, während die nichtkonjugierte Carbonylgruppe z.B. im Tetralon-2 (1720 cm^{-1}) bei höherer Wellenzahl zu finden ist.

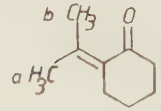
Im ^{1}H-NMR-Spektrum erscheinen die beiden Pyridinprotonen als Dubletts bei δ = 8.47 (α-H) und 7.07 ppm (β-H) mit einer Kopplungskonstanten von J= 5 Hz,

Die Abbildung zeigt einen Vergleich mit dem Spektrum der 2-Methylverbindung *9d*



Die Protonen der Methylgruppe ergeben ein Singulett bei 2.63 ppm und sind damit um 0,4 ppm gegenüber dem beim 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin gefundenen Wert[40] nach tieferem Feld verschoben. Dies ist durch den Anisotropieeffekt der in 5-Stellung befindlichen Carbonylfunktion zu erklären. Ein entsprechendes Beispiel bildet das Pulegon, bei dem das Signal der Methylgruppe a bei δ= 1.77 ppm und b bei δ= 1.95 ppm erscheint.[17]

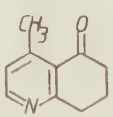
Pulegon



b: δ= 1,95 ppm

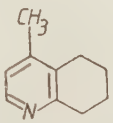
a. δ=1,77 ppm

9b



δ_{CH_3}= 2,63 ppm

31

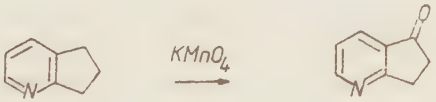


δ_{CH_3}= 2,22 ppm

Das ^{13}C-NMR-Spektrum zeigt die stimmende Zahl an C-Atomen mit den richtigen Aufspaltungen im off-resonance. (Tabelle Seite 110)

In Anbetracht der für die aufwendige Vorstufe unbefriedigenden Ausbeute sollte noch ein weiterer Syntheseweg für Verbindung *9b* versucht werden:

1-Tetralone sind u. a. auch durch Oxidation von Tetrahydronaphthalinen zugänglich.[41] Ähnlich könnte *9b* durch Oxidation von 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin gewonnen werden, da nach Ergebnissen von N. Sugimoto und H. Kugita 3-ständige Alkylreste am Pyridinring leichter als 2- und 4-ständige oxidiert werden.[42] Entsprechend war es R.E. Lyle und G.A. Heaver gelungen, Pyrindan zu 5-Pyrindanon zu oxidieren.[43]



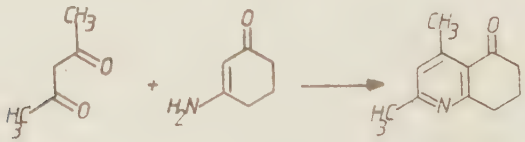
Da die nötige Vorstufe *31* nach einem neuen, in unserem Arbeitskreis gefundenen Verfahren, sehr gut in präparativem Maßstab zugänglich war[44] , sollte diese Möglichkeit erprobt werden.

31 *9b*

Tatsächlich gelang es,durch Oxidation mit gepufferter Kaliumpermanganatlösung in 54 %iger Ausbeute *9b* zu erhalten. Dabei kann der Fortgang der Reaktion dünnschichtchromatographisch überwacht werden. In Übereinstimmung mit der Literatur [43] war eine Oxidation mit Chromsäure nicht erfolgreich. Da die Substanz identisch ist mit der bereits durch Amino-Claisen Umlagerung gewonnenen,war damit die Synthese von *9b* auf zwei völlig verschiedenen Wegen gelungen.

2.1.2. 2,4-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-on *9c*

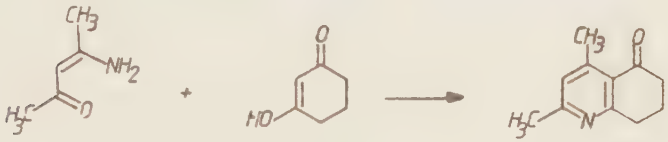
1.) Zur Synthese 2,4-disubstituierter-5,6,7,8-Tetrahydrochinolin-5-one wird vorteilhaft die entsprechende Dicarbonylverbindung mit dem 3-Amino-2-cyclohexen-1-on *11* kondensiert. Eine entsprechende Vorschrift [45], bei der Acetylaceton *19a* mit *11* umgesetzt wurde, konnte reproduziert werden, allerdings lagen die eigenen Ausbeuten bei etwa 20 % gegenüber einer Literaturausbeute von 32,5 %.



19a *11* *9c*

Zur Vereinfachung der Aufarbeitung empfiehlt es sich, den gesamten Ansatz ohne Ausschütteln (das Hydrochlorid von *9c* ist teilweise in Chloroform löslich) fraktioniert zu destillieren. (siehe Experimenteller Teil)

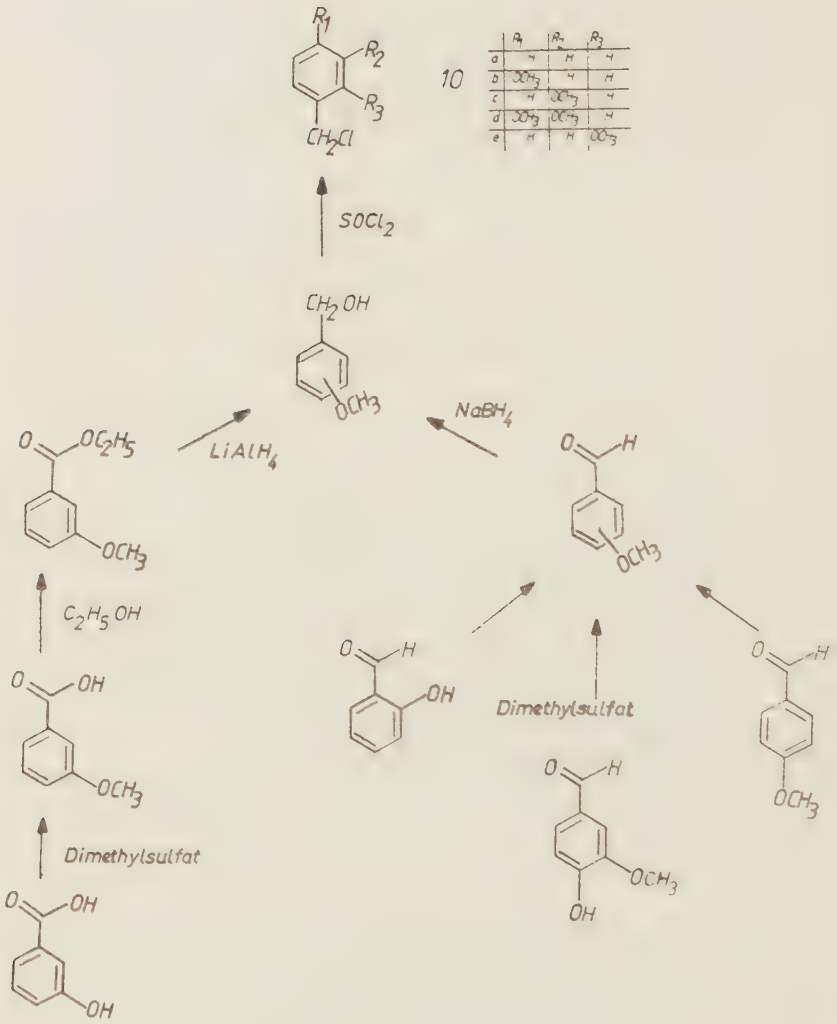
2.) Eine wesentliche Verbesserung sowohl bezüglich der Ausbeute als auch der Reinheit des anfallenden Produktes konnte ich durch eine andere Variante erreichen, bei der statt dessen 4-Amino-3-penten-2-on *23b* mit Dihydroresorcin *24* kondensiert wird[26]:



23b *24* *9c*

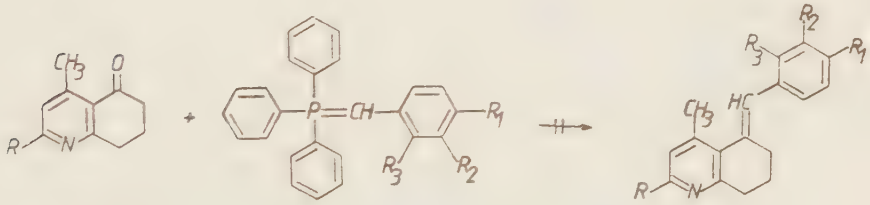
2.1.3. Methoxysubstituierte Benzylhalogenide

Die Synthese der Benzylchloride erfolgte auf die übliche Art nach dem folgenden Schema. Die Benzylhalogenide *10a* , *10b* und *10e* können auch gut durch Chlormethylierung dargestellt werden[46]. Eine weitere Möglichkeit stellt die gekreuzte Cannizzaro-Reaktion dar[47].


R1
R2
R3
CH2Cl
10
SOCl2
CH2OH
OCH3
NaBH4
LiAlH4
OC2H5
H
C2H5OH
OH
Dimethylsulfat

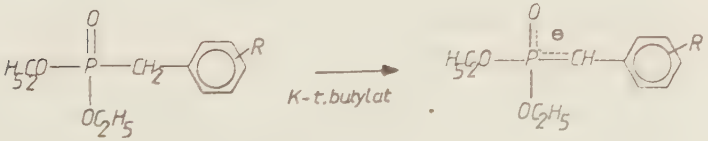
2.2. Verknüpfung der Ausgangsstoffe *9b* ,*9c* und *10a-e*

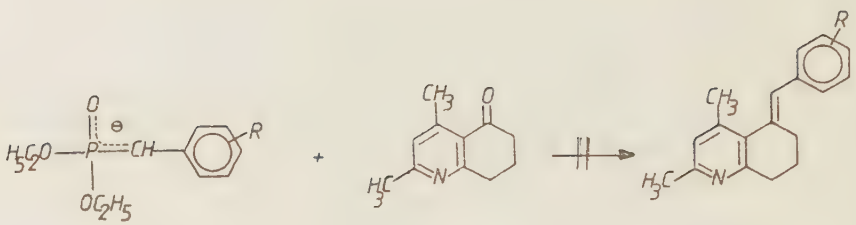
Die Verknüpfung der Ausgangsketone *9b* bzw. *9c* mit den verschieden substituierten Benzylresten sollte am elegantesten nach Wittig durch eine Umsetzung mit den entsprechenden Yliden möglich sein:



9c $R=CH_3$

Obgleich diese Reaktion mit dem unsubstituierten 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin-5-on schon erfolgreich ausgeführt worden war[52], hatte bereits Hahne[53] festgestellt, daß eine Kondensation im Falle des 2,4-Dimethylsubstituierten Ketons nach Wittig nicht möglich war. Deshalb sollte zu Beginn dieser Arbeit geprüft werden, ob alternativ dafür die PO-aktivierten Phosphonate nach Horner[54] bzw. Wadsworth-Emmons[55] verwendbar wären. Dabei werden die Phosphonate, in diesem Fall Diethylbenzylphosphonat, mit einer starken Base metalliert und anschließend mit der Carbonylverbindung umgesetzt, was auch in einer Eintopfreaktion geschehen kann.

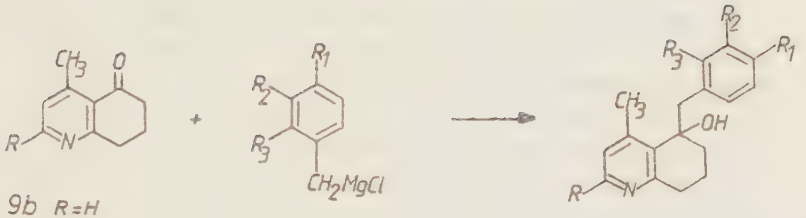




9c

Bei diesen Versuchen konnte trotz Variation von Base (Kaliumtertiärbutylat, Natriumhydrid), Lösungsmittel (Dimethylformamid, Toluol, Dimethoxyethan) und Reaktionsdauer sowie Temperatur bei der dünnschichtchromatographischen Überprüfung keine befriedigende Umsetzung nachgewiesen werden. Eine Begründung dafür wäre die sterische Hinderung durch die periständige Methylgruppe in 4-Stellung, die einen Angriff des relativ sperrigen Phosphonylreagenzes verhindert.

Eine weitere Möglichkeit der Verknüpfung sollte durch die Reaktion der Ketone mit metallorganischen Verbindungen gegeben sein. Die dabei entstehenden tertiären Alkohole ließen sich leicht durch Dehydratisierung und anschließende katalytische Reduktion weiterverarbeiten. Tatsächlich zeigten die Versuche mit Benzylmagnesiumchlorid, daß mit Grignardreagenzien[56] eine nahezu vollständige Umsetzung erreicht werden kann, obgleich Kothari bei Versuchen mit dem unsubstituierten 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin-5-on zu keinen Ergebnissen gelangt war.[52] Im Falle unserer 4-Methyl- bzw. 2,4-Dimethyl-substituierten 5,6,7,8-Tetrahydrochinolin-5-one *9b* und *9c* jedenfalls erwies sich diese Methode als ergiebiger Weg zu den entsprechenden tertiären Alkoholen *32* und *33* .



9b R=H

9c R=CH3

10 a-e

32 R=H

33 R=CH3

	R1	R2	R3
a	H	H	H
b	OCH3	H	H
c	H	OCH3	H
d	OCH3	OCH3	H
e	H	H	OCH3

Die Darstellung der Grignard-Verbindungen aus Benzylhalogeniden im allgemeinen und aus methoxysubstituierten im besonderen ist nicht unproblematisch. So beobachtet man dabei entweder durch radikalische Dimerisierung oder durch Reaktion ursprünglich geformten Grignardreagenzes mit weiter zugegebenem Benzylhalogenid die Wurtz-analoge Bildung der Bibenzylverbindungen[57-59]. Abhängig von der Substitution des Benzylrestes wird diese Dimerisierung zur Hauptreaktion, so daß die entsprechenden Grignardreagentien auf die übliche Weise nicht herstellbar erschienen[58]. Insbesondere die Darstellung des 3,4-Dimethoxybenzylmagnesiumchlorids galt bisher in der Literatur als aussichtslos[59-63]. Erst in neuerer Zeit finden sich Synthesen mit diesem Reagenz[64,65]. Dabei waren entweder keine experimentellen Einzelheiten zugänglich[64], oder aber es wurde das Barbier-Eintopfverfahren[65,66] angewendet. Dieses erwies sich zur Umsetzung mit den Ketonen *9b* und *9c* als unbrauchbar.

Die Grignard-Verbindungen der methoxylierten Benzylhalogenide, einschließlich der 3,4-Dimethoxyverbindung, konnten schließlich in Anlehnung an Literatur 58) unter Berücksichtigung folgender Einzelheiten hergestellt werden:

1) Es wurden stets die Benzylchloride eingesetzt. Aufgrund ihrer geringeren, aber spezifischeren Reaktivität ist die Nebenreaktion eingeschränkt und demzufolge die Ausbeute an Grignardreagenz erhöht. In Übereinstimmung mit Literatur 58) gelang mir eine Darstellung aus p-Methoxybenzylbromid bei gleichen Bedingungen nicht.

2) Verwendung eines Überschusses an Magnesiumspänen

3) Arbeiten in relativ großer Verdünnung (Ether)

4) Sehr langsame Zugabe des Halogenids

5) Wirkungsvolles Rühren (Verwendung eines mechanischen Rührers) insbesondere bei größeren Ansätzen.

Auch die Darstellung des 3,4-Dimethoxybenzylmagnesiumchlorids gelang so, allerdings unter Verwendung von Tetrahydrofuran als Lösungsmittel.

Entstandenes Grignardreagenz kann in Zweifelsfällen mit dem sogenannten Gilman Test (Lit. 56 b, S.80 oder Lit. 67) nachgewiesen werden, Gebildete Bibenzylverbindungen stören nicht und werden bei der Aufarbeitung im sauren Milieu ausgeschüttelt.

Die anschließende Reaktion mit den 5,6,7,8-Tetrahydrochinolinonen *9b* bzw. *9c* läßt sich gut verfolgen:
Bei der Zugabe der Ketone zu den in Ether gelösten Benzylmagnesiumchloriden entsteht an der Eintropfstelle augenblicklich eine rötlichbraune Fällung, die bei weiterem Rühren sofort cremefarben wird. Ist kein Grignardreagenz mehr vorhanden, bleibt die rotbraune Färbung aus und die Zugabe der Ketone kann daraufhin gestoppt werden. So wird ein unnötiger Überschuß an wertvoller Ausgangssubstanz vermieden und nach saurer und alkalischer Aufarbeitung ein ziemlich sauberes Rohprodukt erhalten.
Bei Verwendung von THF als Lösungsmittel ist es nicht möglich, den Fortgang der Reaktion so zu verfolgen, da hier keine Verfärbung oder Fällung auftritt.

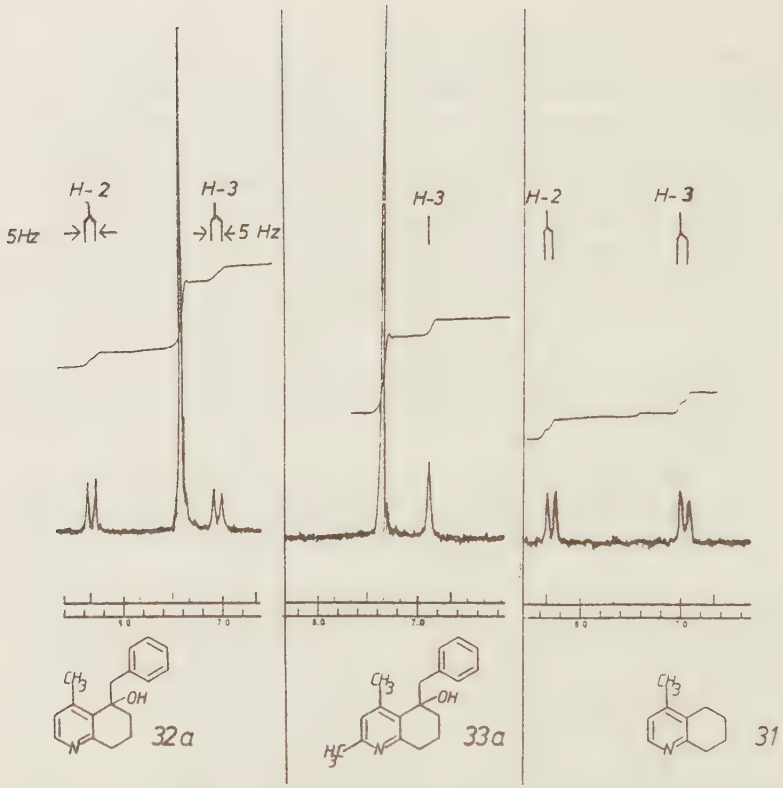
Die entstandenen tertiären Alkohole *32 u.33* zeigen eine bemerkenswerte Stabilität: bei der Aufarbeitung konnte entgegen üblicher Arbeitsvorschriften verdünnte Salzsäure verwendet werden, ohne daß eine Dehydratisierung beobachtet wurde. Im Falle des Alkohols *32a* fiel sogar das Hydrochlorid aus der wäßrig-etherischen Lösung aus und konnte aus heißem Ethanol umkristallisiert werden. Die Alkohole zeigen mit Ausnahme der m-Methoxyverbindungen *32,33c* Schmelzpunkte von über 100° C.

Die Struktur der erhaltenen Verbindungen *32* und *33* läßt sich durch folgende spektroskopische und analytische Daten absichern:

1) Die Massenspektren zeigen die stimmenden Molekülpeaks und die dazugehörigen Wasserabspaltungen.

2) Im IR-Spektrum sind zwischen 3300 cm^{-1} und 3200 cm^{-1} breite OH-Absorptionsbanden zu finden, die von ihrer Lage und Breite her für intermolekulare Brückenbindungen sprechen. Im Bereich zwischen 1040 cm^{-1} und 1150 cm^{-1} findet sich jeweils mindestens eine starke Bande die einer C-O Valenzschwingung in tertiären Alkoholen zugeordnet werden kann.

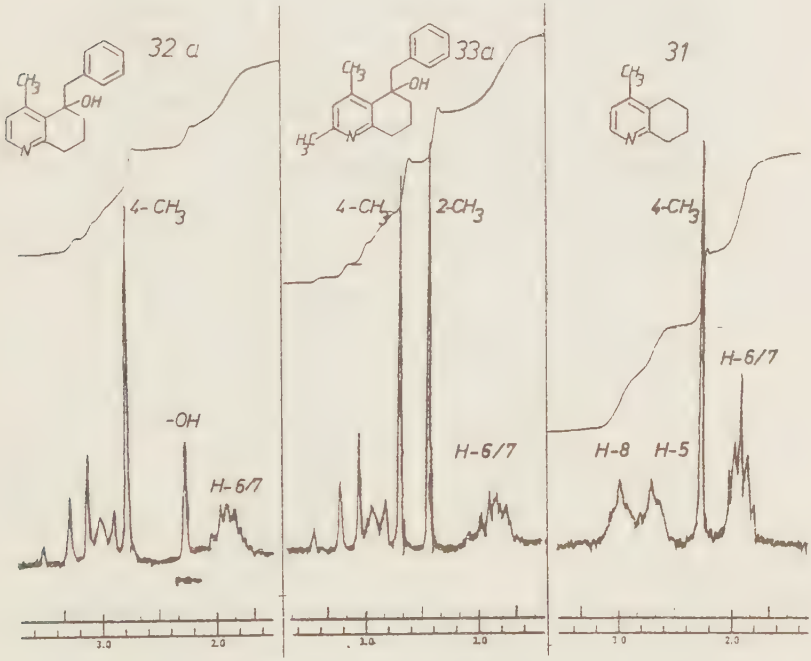
3) ^{1}H-NMR-Spektrum:
Die folgende Abbildung zeigt exemplarisch den aromatischen Bereich der ^{1}H-NMR-Spektren von 4-Methyl-5-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol *32a* , 2,4-Dimethyl-5-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol *33a* und 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin *31*.



Bei den Verbindungen *32 a-e* erscheint das α-Pyridinproton im Bereich von 8.20-8.33 mit einer Kopplungskonstanten von 5Hz und entspricht damit gut der Lage bei *31* . Das ß-Pyridinproton stimmt mit seiner Lage bei 6.90-7.00 ebenso gut mit derjenigen in der Modellverbindung überein und erscheint bei den 2-Methylsubstituierten Substanzen *33a-d* wie erwartet als Singulett. Bei den sauerstoffhaltigen Derivaten wird es allerdings meist durch die Aufspaltungsmuster der Benzylaromaten verdeckt, ist aber an den Integrationswerten als vorhanden zu erkennen.

Aufgrund der Befunde im aromatischen Bereich der ^{1}H-NMR-Spektren kann somit eine Addition des Grignardreagenzes am Pyridinring ausgeschlossen werden.

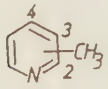
Die folgende Abbildung zeigt die aliphatischen Bereiche derselben Spektren:



Bei den in $CDCl_3$ aufgenommenen Spektren wird durch D_2O-Austausch die Integration im Bereich zwischen 1.7 und 2.3 ppm um ein Proton vermindert. Dabei kann allerdings dieser Austausch meist nicht deutlich einem Peak zugeordnet werden, wie dies bei *32a* für das Signal bei 2.23 ppm ausnahmsweise der Fall ist. Wechselt man zur eindeutigen Identifizierung auf das polarere Lösungsmittel d_6-DMSO, so sind infolge des D_2O-Austausches die Signale für die Hydroxylprotonen jeweils eindeutig im Bereich von 4.70-5.00 ppm als Singuletts zu erkennen.(Vgl. Spektrenanhang) Würde es sich nicht um tertiäre Alkohole handeln, sollten in diesem Lösungsmittel Spin-Spin-Kopplungen des Hydroxylprotons zu beobachten sein[17].

Charakteristisch sind weiterhin die folgenden Signale:

- Das Singulett der 4-Methylgruppe bei 2.70-2.80 (in d_6-DMSO meist zwischen 0,05-0,1 ppm niedriger) Die Lage dieser Methylgruppen ist deutlich tieffeld-verschoben gegenüber derjenigen in Verbindung *31* (2.25 ppm), was zweifellos auf die räumliche Nähe der Substituenten in 5-Stellung, vor allem des Sauerstoffs in der Hydroxylgruppe zurückzuführen ist, wodurch eine Schwächung der Abschirmung beobachtet wird. Dies führt dazu, daß bei den 2,4-Dimetnyl-Derivaten *33a-d* die 2-Methyl-Gruppe bei höherem Feld (2.47 in $CDCl_3$ bzw. etwa 2.35 in d_6-DMSO) erscheint als die Methylgruppe in 4-Stellung. Normalerweise ist dies gerade umgekehrt:

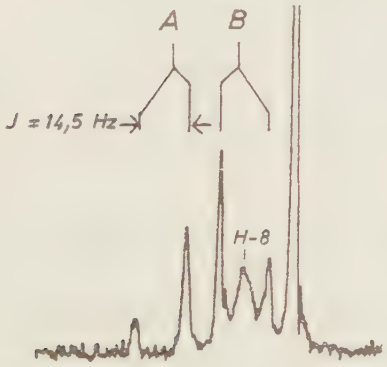


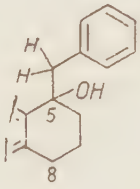
Stellung	δ_{CH_3} *ppm*
2	*2,55*
3	*2,32*
4	*2,37*

Da aber in den Alkoholen *32a-e* die 4-Stellung der Methylgruppe sowohl durch das Ausgangsketon (*9b*) als auch durch Lage und Kopplungskonstante der beiden übrigen Pyridinprotonen feststeht, muß bei einem Vergleich mit den Alkoholen *33a-d* die 2-Methyl-gruppe dem Signal bei höherem Feld zugeordnet werden.

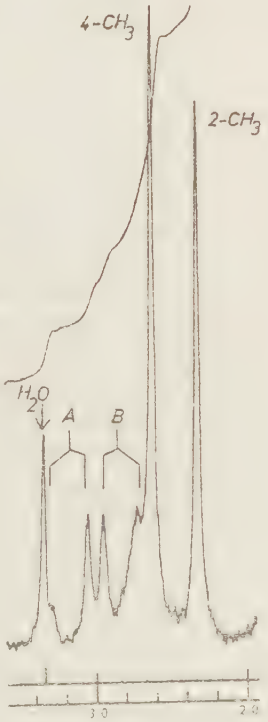
- Ein Multiplett zwischen etwa 1.5 und 2.1 ppm. Die Integration beträgt in $CDCl_3$ nach D_2O-Austausch 4 Protonen. Ein Vergleich mit dem Spektrum von *31* läßt die Zuordnung für die Protonen an C-6 und C-7 zu, wobei die Substitution in 5-Stellung die Äquivalenz der Protonen stört und zu einer Signalverbreiterung führt.

– Für die beiden Benzylprotonen könnte man aufgrund der fehlenden vicinalen Kopplungsmöglichkeiten ein Singulett erwarten. Bei genauerer Betrachtung aber erweisen sich die beiden Protonen als diastereotop, da sie zu einem Asymmetriezentrum (C-5) benachbart liegen. Infolgedessen spalten sie als AB-System in ein Quartett mit einer Kopplungskonstanten von J= 14-15 HZ auf. Dieses Aufspaltungsmuster ist bei den in $CDCl_3$ aufgenommenen Spektren deutlich zu erkennen, obgleich ein Teil des Systems durch die Resonanz der Methylenprotonen am C-8 überlagert wird:

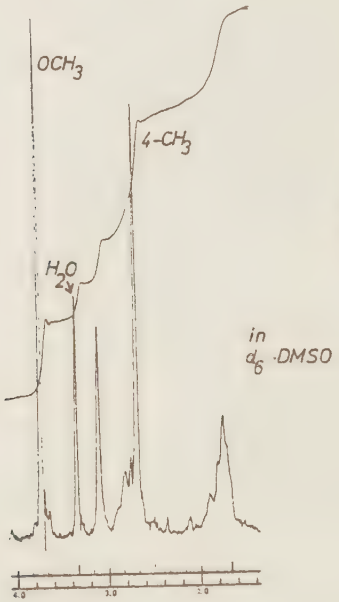


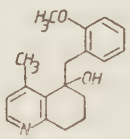


Die beobachtete geminale Kopplungskonstante liegt genau in dem Bereich, der gewöhnlich beobachtet wird (12-18 Hz [17]), wobei der Unterschied in der chemischen Verschiebung etwa 0,2 ppm beträgt. Wurden die Alkohole in d_6-DMSO vermessen, so waren im allgemeinen nur die beiden inneren Linien des AB-Systems zu erkennen, da die äußere Linie im tieferen Feld vom Wasserpeak des Lösungsmittels überdeckt wurde:



Eine interessante Beobachtung ließen dazu die Spektren des 4-Methyl-5-(2-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol *32e* zu:



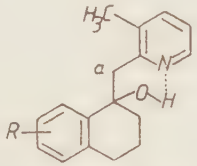


32 e

In $CDCl_3$ ist deutlich das AB-System für die beiden Benzylprotonen mit unveränderter Kopplungskonstante zu erkennen. Allerdings ist $\Delta\delta$ (0.28 ppm) fast um die Hälfte größer. Offensichtlich ist die chemische Umgebung immer eines Protons durch die o-Methoxy-Substitution noch weiter verändert und damit der Unterschied in der chemischen Verschiebung größer. Überraschend

Überraschend allerdings zeigt sich bei Vermessung in d_6-DMSO anstelle des AB-Systems ein Singulett. Möglicherweise erfolgt durch das dipolare Dimethylsulfoxidmolekül [69] eine Verbrückung über das Proton der Hydroxylgruppe einerseits und den Sauerstoff der Methoxygruppe andererseits, und damit eine konformere Fixierung, die nun wegen der fehlenden Drehbarkeit die chemische Inäquivalenz der beiden Methylenprotonen durch ähnliche chemische Umgebung aufhebt.

Eine analoge Beobachtung, wenn auch mit umgekehrten Vorzeichen, hatte Bauer[68] in unserem Arbeitskreis mit folgender Verbindung gemacht:

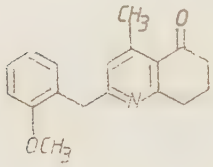


In diesem Falle war die Konformation in $CDCl_3$ durch starke intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung fixiert und die Methylenprotonen a erschienen als Singulett. In d_6-DMSO wurde die intramolekulare H-Brücke aufgebrochen und die freie Drehbarkeit hergestellt, wodurch die Methylenprotonen nunmehr ein AB-System ähnlich dem in den hier diskutierten Substanzen *32* und *33* bildeten.

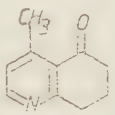
Bei der Synthese des Alkohols *32 e* konnte säulenchromatographisch ein Nebenprodukt abgetrennt werden, das eine unerwartete Struktur aufwies:

1) Das Massenspektrum zeigte einen Molekülpeak M^+ bei m/e = 281 und damit weniger als der erwartete Alkohol *32 e* (283). Außerdem wich das Fragmentierungsmuster deutlich ab.
2) Im IR-Spektrum fehlte eindeutig eine Hydroxylbande, dafür allerdings zeigte sich bei 1670 cm^{-1} eine starke Carbonylbande. Vorliegen von Ausgangssubstanz war durch DC, Massenspektrum und IR-Spektrum auszuschließen.
3) Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigte im aliphatischen Bereich nahezu keine Veränderung gegenüber dem Ausgangsketon *9b* . Zusätzlich aber waren bei 3,87 ppm ein Singulett für $-OCH_3$ und bei 4,20 ppm ein weiteres Singulett für 2 Protonen zu erkennen. Im aromatischen Bereich war das α-Pyridinproton verschwunden und ein Multiplett entsprechend 5 Protonen aufgetaucht.

Diese Befunde ließen eine eindeutige Zuordnung zum 2-(2-Methoxybenzyl)-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinon *34* zu.
Die Elementaranalyse der Verbindung bestätigte dies.



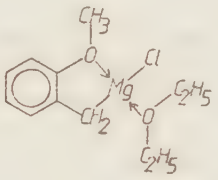
34



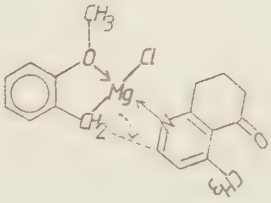
9b

Reaktionen von Grignardreagenzien ebenso wie von Lithium-organischen Verbindungen [70] mit Pyridinen bzw. Chinolinen, die über eine durch Addition entstandene Dihydroverbindung und anschließende, teils spontan verlaufende Oxidation zu den in 2- und 4-Stellung substituierten Heterocyclen führen, sind in der Literatur bekannt. (56 b, S 592; 56 a, S 1257) Dabei sollen sich vor allem Benzylmagnesiumchloride als reaktiv erwiesen haben. In den aufgeführten Fällen allerdings steht keine andere elektrophile Gruppierung wie in unserem Falle die Carbonylgruppe zur Verfügung. Bei Reaktion von Dicyanopyridinen mit Grignardverbindungen wiederum konnten als 1,2- bzw. 1,4-Additionsprodukte die Dihydropyridine erhalten werden. [56 b, S 606]

Da bei allen anderen verwendeten Benzyl-Grignardreagenzien die Reaktion mit den Tetrahydrochinolinonen *9b* und *9c* "normal" zu den tertiären Alkoholen verlief, läßt dies eine besondere Reaktivität des o-Methoxybenzylmagnesiumchlorids vermuten. Tatsächlich hat Holmberg[71] bereits diesbezügliche Feststellungen gemacht und sie auf eine, durch die Bildung eines gespannten intramolekularen Rings mögliche, stärkere Polarisierung der C-Mg Bindung zurückgeführt:

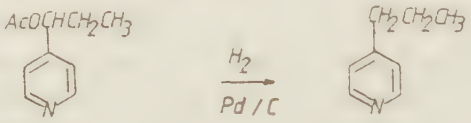


Nimmt man in unserem Fall als zweiten Komplexliganden das Tetrahydrochinolinon *9b* an,(die starke Komplexbildung heterocyclischen Stickstoffs mit Grignardreagenzien ist bekannt) so erscheint eine Reaktion zu *34* durchaus möglich:

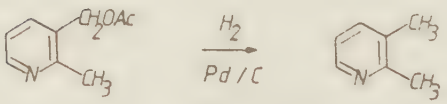


2.3. Katalytische Hydrierung der 4-Methyl-5-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinole *32* und *33* zu den entsprechenden Tetrahydrochinolinen *38* und *39*

Zur Entfernung der 5-ständigen Hydroxylgruppe ließe sich eine Hydrogenolyse in Betracht ziehen, wie sie bei benzylständigen Alkoholen möglich ist.[72] Meist aber werden dabei die entsprechenden Benzylester eingesetzt bzw. zumindest unter veresternden Bedingungen in Eisessig unter Zusatz von Perchlorsäure oder konzentrierter Schwefelsäure gearbeitet. Beispiele hierfür sind die Reduktion von Pyridyl-4-ethyl-carbinol-acetat *35* zu Propylpyridin *36* [73] und die Herstellung des 2,3-Lutidins *37*, die im letzten Schritt über eine Hydrogenolyse des 2-Methyl-3-(acetoxy-methyl)-pyridins verläuft.[68,74] Als Katalysator wird meist Palladium verwendet.



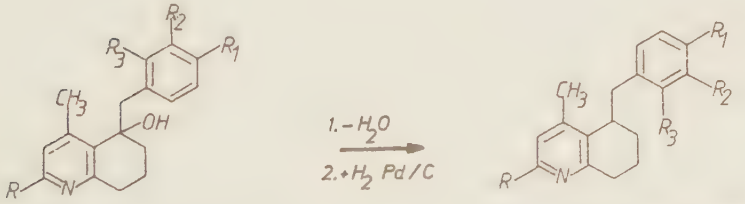
35 *36*



37

Dabei fällt allerdings auf, daß Hydrogenolysen vor allem dann gut ablaufen, wenn sie in 3- bzw. 4-Stellung des Pyridinrings erfolgen. So hatten sich bei 2-ständigen Hydroxylgruppen bereits des öfteren Schwierigkeiten eingestellt [75,76], wobei es allerdings auch ein Gegenbeispiel gibt[77].

Gewählt wurde schließlich eine Methode, die sich für einen tertiären Alkohol geradezu anbot und auch in vorausgegangenen Arbeiten unseres Arbeitskreises mit Erfolg verwendet worden war[68,75]. Dabei werden die Alkohole in Eisessig gelöst und mit konzentrierter Schwefelsäure dehydratisiert. Danach wird ohne Isolierung der Olefine mit Palladium/Kohle hydriert.
Mit dieser Methode ist auch eine Reduktion der methoxy-substituierten Derivate möglich, da eine Etherspaltung unter den gegebenen milden Bedingungen (verdünnte Lösung, kurzes Erwärmen) unterbleibt. Sowohl Dehydratisierung als auch Reduktion lassen sich chromatographisch gut verfolgen: die Olefine sind an ihrem hohen Rf-Wert und ihrer blauen Eigenfluoreszenz zu erkennen und die Rf-Werte der Reduktionsprodukte liegen zwischen denen der Olefine und denen der polareren Alkohole.



32 a-e
33 a-d

R=H 38

	R_1	R_2	R_3
a	H	H	H
b	OCH_3	H	H
c	H	OCH_3	H
d	OCH_3	OCH_3	H
e	H	H	OCH_3

R=CH_3 39

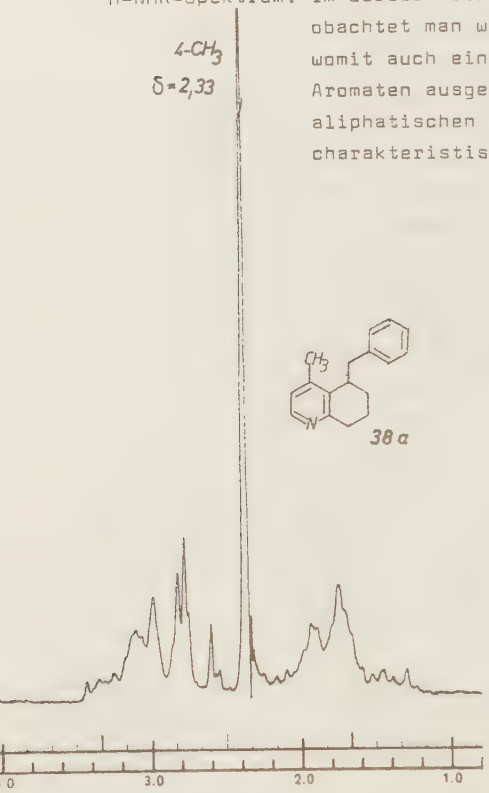
	R_1	R_2	R_3
a	H	H	H
b	OCH_3	H	H
c	H	OCH_3	H
d	OCH_3	OCH_3	H

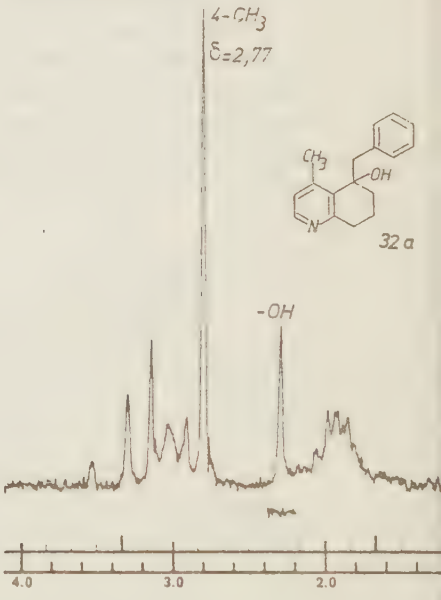
Die erfolgreiche Umwandlung zu den 9-Benzyl-tetrahydrochinolinen *38a-e* und *39a-d* ließ sich auch durch Elementaranalysen und folgende spektroskopische Befunde beweisen:

Massenspektrum: Die Molekülpeaks erscheinen bei den stimmenden Werten.

IR-Spektrum: Die Spektren zeigen keine -OH-Banden mehr.

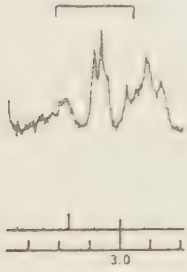
^{1}H-NMR-Spektrum: Im Bereich der aromatischen Signale beobachtet man wie erwartet keine Veränderung, womit auch eine teilweise Hydrierung der Aromaten ausgeschlossen werden kann. Im aliphatischen Bereich hingegen ergeben sich charakteristische Veränderungen:

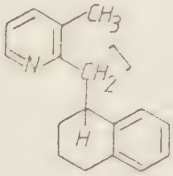




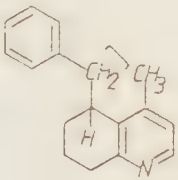
Die chemische Verschiebung des Resonanzsignals für die Protonen der 4-Methylgruppe vermindert sich bei allen Substanzen deutlich um 0,3-0,4 ppm, da der entschirmende Effekt der benachbarten Hydroxylgruppe nicht mehr gegeben ist. Ein Vergleich der 4-monomethyl- ***38*** und der 2,4- dimethyl-Verbindungen ***39*** läßt auch bei letzteren eine Zuordnung der Methylsignale derart zu, daß nunmehr wieder die übliche Reihenfolge, 2-CH_3 bei tieferem Feld als 4-CH_3, gilt.(Vgl. S 28)

Typisch ist weiterhin die Veränderung des durch die Benzylprotonen gebildeten AB-Systems: durch die Hydrierung ist zwar immer noch ein Asymmetriezentrum in Nachbarstellung gegeben, nunmehr aber auch noch die Möglichkeit zu einer vicinalen Kopplung. Dadurch spalten die beiden diastereotopen Protonen jetzt in ein ABX-System auf und es ergibt sich ein Aufspaltungsmuster ähnlich dem des 1,2 Dichlorpropans[78], bei dem eine analoge Protonenanordnung vorliegt. Eine ganz ähnliche Aufspaltung hatte auch Bauer bei der Verbindung *72* festgestellt[65].(Vgl. untenstehende Spektrenausschnitte !)
Außerdem ist gegenüber den entsprechenden Alkoholen *32* und *33* durch die fehlende Hydroxylgruppe erwartungsgemäß eine Verschiebung nach höherem Feld zu beobachten.

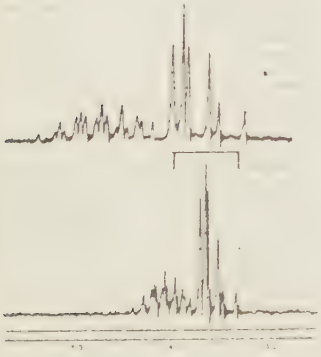


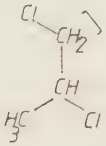


72



38 a



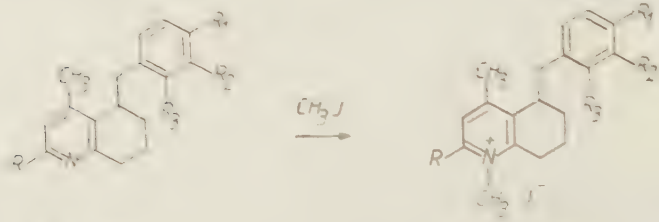


Eine exakte Analyse wird dadurch erschwert, daß in diesem Bereich auch noch die Resonanzen für die Protonen an C-5 und C-8 erscheinen und ein Teil des ABX-Systems im hohen Feld durch das 4-Methylsignal überdeckt wird.

2.4. Darstellung der Methojodide:

Die Darstellung der Methojodide erfolgte in Aceton als Lösungsmittel durch Stehenlassen bei Raumtemperatur, wobei die Produkte kristallin ausfielen. Bei den sauerstoffhaltigen 2,4-dimethylsubstituierten Derivaten allerdings mußten die Methojodide durch Zugabe von Ether ausgefällt werden und die Ausbeuten waren relativ niedrig. Hier empfehlen sich forcierte Bedingungen, wie sie bei *41d* angewendet werden mußten: Nach Erhitzen in Methyljodid ohne Lösungsmittel konnten auch hier quantitative Ausbeuten erhalten werden.

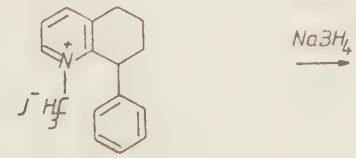
Die Substanzen dienten, eventuell nach Umkristallisieren, gleichzeitig zur Charakterisierung der Hydrierungsprodukte *38 a-e* und *39 a-d* soweit diese nicht [illegible] erhalten werden waren.



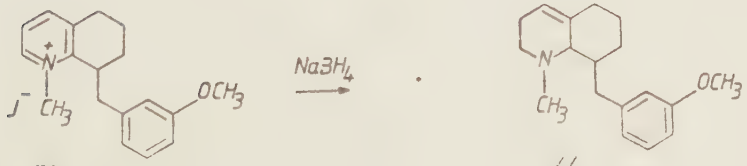
2.5. Reduktion der Methojodide *40* und *41* mit Natriumborhydrid zu den entsprechenden Octahydrochinolinen *47-50*

Die Darstellung der als Cyclisierungsvorstufen benötigten Δ^4-Octahydrochinoline stellt einen entscheidenden Schritt in der Synthesekette dar. Die Reduktion quartärer Pyridiniumsalze mit Natriumborhydrid ist gut untersucht und infolgedessen die Methode der Wahl zur Synthese von Δ^3-Tetrahydropyridinverbindungen[79-81]. Allerdings sind die erzielten Ergebnisse von Art, Menge und Stellung der jeweiligen Substituenten und von der Art des verwendeten Lösungsmittels abhängig.

Auch in unserem Arbeitskreis ist die Borhydridreduktion bereits untersucht und mit Erfolg angewandt worden, so daß im speziellen auch Erfahrungen mit N-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolinoliniumiodiden vorlagen[84]. So hatte Reitz [82] bei der Reduktion von N-Methyl-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydrochinoliniumiodid *42* N-Methyl-8-phenyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin *43* erhalten und Dammertz[83] reduzierte *78* zu N-Methyl-8(3-methoxy-benzyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin *44*.

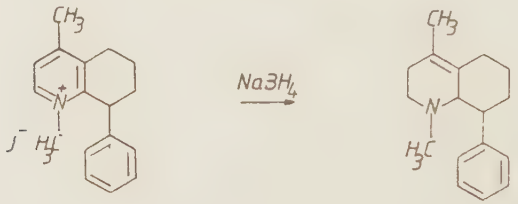


42 *43*



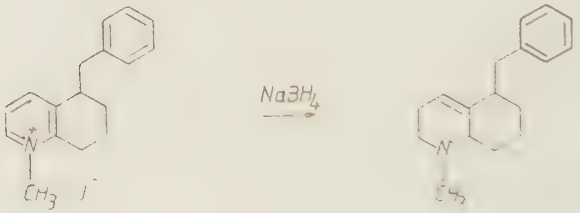
78 *44*

Auch eine 1,2,3,4-Substitution, wie sie bei Loddes N,4-Dimethyl-8-phenyl-5,6,7,8-tetrahydrochinoliniumiodiden vorgelegen hat[38], bringt keine Änderung in der Lage der Doppelbindung:



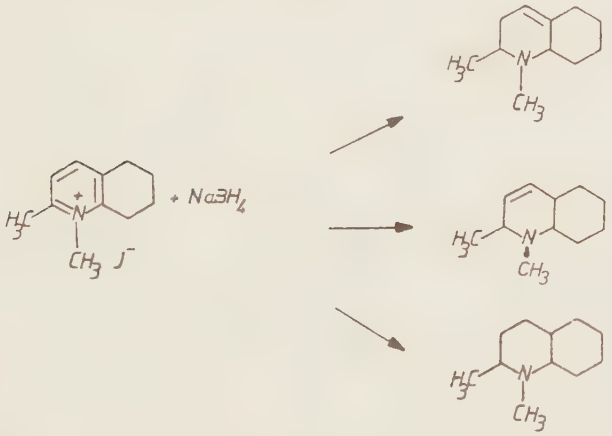
51

Eine zu den hier bearbeiteten Verbindungen *40-41* sehr ähnliche Substanz, nämlich N-Methyl-5-benzyl-5,6,7,8-tetrahydrochinoliniumiodid *45*, war von Kothari zu dem entsprechenden Δ^4-Produkt *46* reduziert worden[52]. Hahne allerdings hatte bei der Nacharbeitung aufgrund des ^{1}H-NMR-Spektrums ein Gemisch festgestellt, das er aber nicht näher untersuchte.[53]



45 46

Bezüglich der Reduktion der 2,4-Dimethyl-substituierten Derivate *41a-d*, also eines 1,2,3,4,6-pentasubstituierten Pyridins waren aus der Literatur keine Voraussagen möglich. Reimann und Reitz [19] hatten lediglich bei der Reduktion eines 1,2,3,6-tetra-substituierten Derivates ein Isomerengemisch festgestellt.

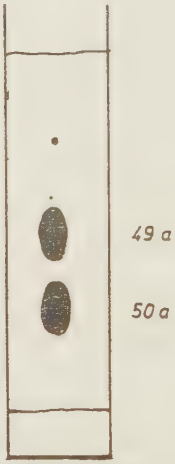


Zur Durchführung der Reaktion wurde aufbauend auf den vorausgehend zitierten Erfahrungen im Arbeitskreis folgende, bereits von Lodde benutzte Methode gewählt:

Das Natriumborhydrid wird in 1N-Natronlauge aufgelöst. Damit ist einerseits die Stabilität des Reduktionsmittels erhöht[86], andererseits wird bei dieser Alkalikonzentration der Angriff eines Protons aus dem Lösungsmittel auf das initial entstehende Dihydro-System noch nicht verhindert. Dies aber würde eine weitere Reduktion unterbinden und nur Dihydropyridine entstehen lassen [79]. Zu dieser Lösung werden die Methojodide, gelöst in einer Mischung aus gleichen Teilen Ethanol und 2N-Natronlauge zugetropft und 24 Stunden gerührt. Nach der Aufarbeitung

erhält man zähe, hellgelbe bis braune Öle, die im Dünnschichtchromatogramm deutlich in zwei Hauptflecke aufgetrennt werden: Dieser Befund zeigte sich bei der Reduktion sowohl der 1,2,4-trimethyl- (*41*) als auch der 1,4-dimethyl- substituierten Tetrahydrochinoliniumiodide *40* .

Reduktion von *40a*

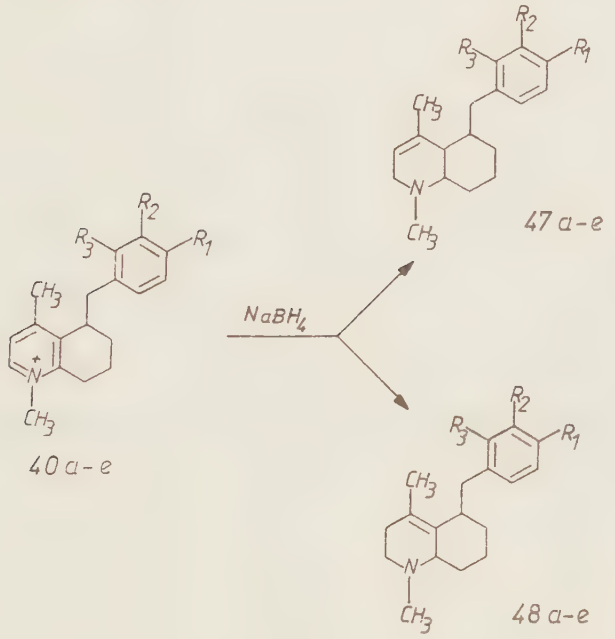


Reduktion von *41a*

Die Rohprodukte aller Reduktionen wurden daraufhin säulenchromatographisch in die beiden Komponenten aufgetrennt. Sie wurden einzeln spektroskopisch vermessen und durch Elementaranalysen charakterisiert.

Die Reduktionen im einzelnen:

2.5.1 Reduktion der N,4-Dimethyl-5-benzyl-tetrahydrochinolinium-iodide *40 a-e*

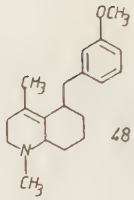


	R_1	R_2	R_3
a	H	H	H
b	OCH_3	H	H
c	H	OCH_3	H
d	OCH_3	OCH_3	H
e	H	H	OCH_3

Das Massenspektrum zeigt für beide Fraktionen denselben, für die entsprechenden Octahydrochinoline zutreffenden, Massenpeak. Damit ist ein verschiedener Hydrierungsgrad, etwa eine Perhydro- oder eine Hexahydro-Verbindung, (analog einem Dihydropyridin) ausgeschlossen.

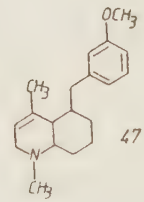
Die IR-Spektren sind sich einschließlich des Fingerprint-bereichs sehr ähnlich; eine Unterscheidung der beiden Fraktionen mit Hilfe dieses Spektrums ist nur schwer möglich.

Eine deutliche Unterscheidung und Zuordnung der Substanzen ist durch das ^{1}H-NMR-Spektrums möglich:
Im folgenden sind exemplarisch die Spektren von *47 c* und *48 c* abgebildet:



48 c

4-CH_3

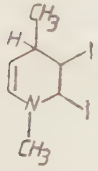


47 c

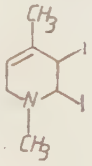
4-CH_3

Im aromatischen Bereich finden sich bei beiden nur noch die Signale für die Protonen des Phenylrestes, die α- und β-Pyridinprotonen sind verschwunden.

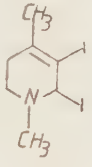
In den Fraktionen *47a-e* erscheint dafür jeweils bei etwa $\delta = 5.4$ ppm ein breites Signal für ein olefinisches Proton. Die 4-Methyl-Gruppe ergibt zwischen 1.73 und 1.80 ppm ein verbreitertes Signal, das bei guter Auflösung nahezu quartettartig aufspaltet. Damit kann die Lage der Doppelbindung eindeutig identifiziert werden: Sie muß zwischen C-3 und C-4 liegen (Δ^3). Würde sie C-4 nicht einschließen, müßte die Methylgruppe ebenso wie bei einer perhydrierten Verbindung in ein deutliches Dublett aufspalten und bei einer Δ^4 -Lage dürfte kein olefinisches Proton erscheinen.



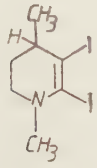
Δ^2

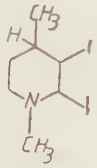


Δ^3

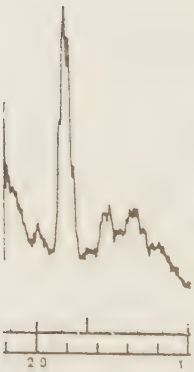


Δ^4



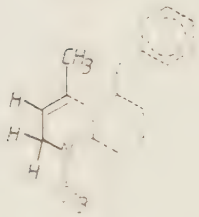


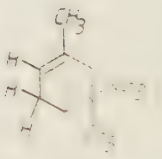
Die Lage des Signals für die Methylprotonen bei 1.73 bis 1.80 ppm stimmt genau mit den von Lodde[88] bei seinen Substanzen *51* (Seite 40) gefundenen Werten überein; bemerkenswert ist die beobachtete Aufspaltung des Signals:



47a

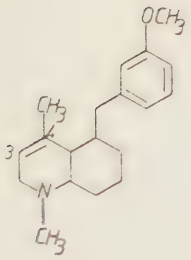
52



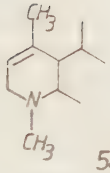


Die Protonen der Methylgruppe koppeln mit dem olefinischen Proton in Allyl-und mit den beiden Protonen am C-2 in Homoallylstellung. Da die entsprechenden Kopplungskonstanten von gleicher Größe sind (~1,5- 2 Hz), resultiert angenähert ein Quartett. Ein analoges Literaturbeispiel hierfür ist α-Pinen *52* [87], wodurch die Strukturzuordnung für *47a-e* erhärtet wird.

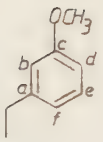
Zur endgültigen Absicherung und auch zum Vergleich mit den Verbindungen *48* wurde ein ^{13}C-NMR-Spektrum von *47c* angefertigt



47c



54



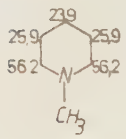
53

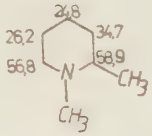
Im Bereich der sp^2-Kohlenstoffe ($\delta > 100$ ppm) erscheinen erwartungsgemäß 8 Signale. Aufgrund von Modellberechnungen für **53** [16] und der Aufspaltung im off-resonance können die Signale für die aromatischen Kohlenstoffe eindeutig zugeordnet werden und somit auch die Werte für C-3 und C-4. Für diese kann Modellsubstanz **54** verwendet werden. Die nachfolgende Tabelle zeigt die chemischen Verschiebungen der sp^2-Kohlenstoffe und die berechneten Werte, die durchgehend eine gute Übereinstimmung zeigen.

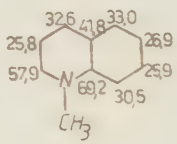
C-Atom	Grundwert	$-CH_3$	$-C_2H_5$	δ ber. ppm	δ gef. ppm
c	128,5	30,2	-0,1	158,6	159,2
a	128,5	0,9	15,7	145,1	145,1
e	128,5	0,9	-0,1	129,3	128,5
f	128,5	-0,1	-0,6	128,	126,9
b	128,5	-14,7	-0,6	113,2	114,8
d	128,5	-14,7	-2,4	111,0	109,9

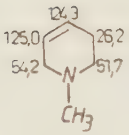
		α	β	γ	δ	sterische Korrektur		
4	124,1	10,6	4,3	-3,6	-	=	131,8	134,0
3	124,3	α -1,3	β' -1,	γ' 3,	δ' +2,	=	130,	131,3

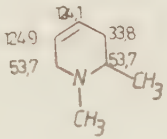
Durch die Zuordnung der Signale im aliphatischen Bereich (Tabelle Seite 154) sollte eine Bestimmung der Konfiguration möglich sein. Dabei wurden als Vergleichssubstanzen N-CH_3-Decahydrochinoline gewählt, über die ausführliche spektroskopische Untersuchungen von F.W. Vierhapper und E.L. Eliel vorliegen[89-94]. Ein Vergleich mit den hier vorliegenden Octahydrochinolinen *47* und *48* ist deswegen möglich, weil bekannt ist, welche Verschiebungen sich im ^{13}C-NMR-Spektrum eines cyclischen Systems dann ergeben, wenn eine Doppelbindung eingeführt wird und sich diese im wesentlichen auf einen "endocyclischen Homoallyleffekt" [97] im Sinne einer Abschirmung beschränken. Dies zeigen nachstehende Beispiele für Piperidinderivate, aber es sind auch solche für anellierte Ringe bekannt[95,96].

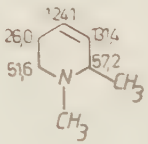








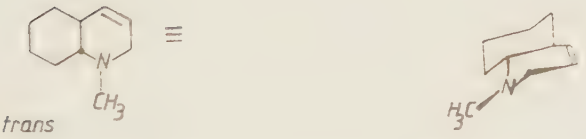




Außerdem stand noch eine von H. Beierbeck, J.K. Saunders und J.Q. Apsimon veröffentlichte Arbeit zur Verfügung, nach der semiempirisch die ^{13}C-NMR-Verschiebungen für derartige Ringsysteme berechnet werden können[98].

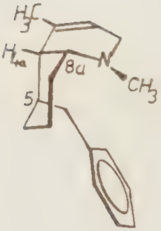
Folgende Ergebnisse können festgehalten werden:

Der für C-2 gefundene Wert von 56,5 ppm schließt eine steroide cis-Konfiguration B, d.h. eine axiale Substitution am C-8a aus, da hierfür ein um etwa 10 ppm niedrigerer Wert zu erwarten wäre[93]. (Dieser abnorm hohe Abschirmeffekt durch die Kombination des antiperiplanaren Elektronenpaares und der Methylgruppe des Stickstoffs findet in der Berechnung nach Lit. 98 leider nicht die volle Berücksichtigung)



Somit konnte noch die trans-Form oder aber die cis-Konfiguration A jeweils mit α- oder β-ständigem 5-Benzylsubstituenten vorliegen.[Anm.] Ein Vergleich aller berechneten und abgeschätzten Werte mit den gefundenen läßt nur noch die Entscheidung zwischen der trans-5α und der cis A-5α Konfiguration (Abb. Seite 50) zu . Dabei sollte die letztere vorliegen, da die hohe Abschirmung für das Signal bei höchstem Feld (δ= 15,7) nur für C-7 in cis-Konfiguration A bei axialer Stellung des Substituenten in 5-Position möglich ist.

Anmerkung: β bedeutet auf der gleichen Seite wie H-4a
α bedeutet auf der gegenüberliegenden Seite von H-4a



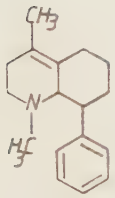
(4a, 5, 8a)

SRR / RSS

Die nachfolgende Tabelle stellt nochmals die gefundenen Werte den berechneten gegenüber, wobei als Modellsubstanz 1,4-Dimethyl-5-allyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin nach der in Literatur 98 beschriebenen Methode berechnet wurde. Auch wenn mit Hilfe der bekannten Werte für die unsubstituierten N-Decahydrochinoline[91,92] und allgemeiner Gesetzmäßigkeiten für Substituenteneffekte die chemischen Verschiebungen abgeschätzt wurden, gelangte man zu demselben Ergebnis.

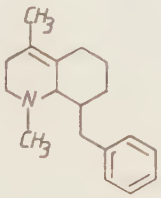
C-Atom	gef.	trans 5α	trans 5β	cis A 5β	cis A 5α
8a	59,04	60,[illegible]	65,4	58,1	58,1
2	56,55	55,8	55,[illegible]	55,[illegible]	55,[illegible]
4a	45,95	49,2	53,9	43,0	50,3
5	37,23	[illegible]	[illegible]	38,0	[illegible]
Phenyl-CH_2	35,[illegible]	34,[illegible]	[illegible]	42,4	34,[illegible]
6	[illegible]	[illegible]	31,3	31,3	[illegible]
8	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
7	19,55	[illegible]	[illegible]	[illegible]	19,5

In den Fraktionen **48** ist kein Signal für ein olefinisches Proton zu finden. Da die Doppelbindung aber aufgrund des verbreiterten Singuletts für die 4-Methylprotonen auf jeden Fall in 4-Stellung liegen muß, bleibt hier nur die gewünschte Δ^4-Doppelbindungslage übrig.
Die Verbreiterung bzw. leichte Aufspaltung der 4-Methylsignale läßt sich durch Homoallylkopplungen mit H-5 und/oder H-8a erklären. Bemerkenswert ist noch der relativ niedrige δ-Wert für diese Methylgruppe, der im Gegensatz zu den Verbindungen von Lodde [88] **51** und Thyroff [119] **55** etwa 0,5 ppm nach höherem Feld verschoben ist.



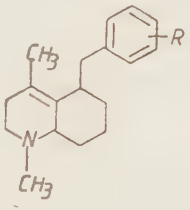
51

$\delta_{4\text{-}CH_3}$ = 1,77 ppm



55

$\delta_{4\text{-}CH_3}$ = 1,70 ppm

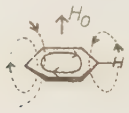


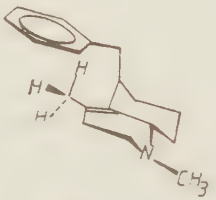
48 a-e

$\delta_{4\text{-}CH_3}$ = 1,20 ppm

Eine sterische Wechselwirkung, wie sie bei einer equatorialen Lage des 5-Substituenten durch die synclinale bis fast periplanare Anordnung zu erwarten wäre, könnte allenfalls eine Schwächung der Abschirmung und damit einen noch höheren δ-Wert hervorrufen. Betrachtungen am Dreidingmodell zeigen jedoch eine Erklärung: Bei axialer Stellung des 5-Benzylrestes ist keine zusätzliche Entschirmung durch die Benzylprotonen möglich. Die weitergehende Abschirmung indes muß durch den sogenannten Ringstromeffekt des Aromaten erklärt werden: Danach wird durch einen Ringstrom ein Magnetfeld induziert, das im Bereich der aromatischen Protonen

dem angelegten Feld gleichgerichtet, über und unter der Ebene des Aromaten aber entgegengesetzt ist.[99,100] (Abb.)





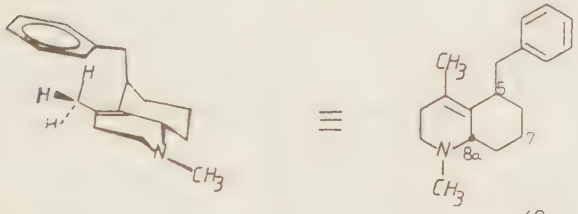
48

Bei der Rotation des Phenylringes um die Achse (Benzyl-C)-(C-5) geraten die Protonen der 4-Methylgruppe exakt in den Bereich der vergrößerten Abschirmung.

Zur weiteren Strukturabsicherung auch in Bezug auf die vorliegende Konfiguration und zum Vergleich mit dem späteren Cyclisierungsprodukt wurde von *48c* noch ein ^{13}C-NMR-Spektrum aufgenommen. Die Anzahl der sp^2-Kohlenstoffe und ihre Multiplizität im off-resonance stimmen mit der postulierten Struktur *48c* überein; ebenso korrelierten die Zahlenwerte mit denjenigen sehr gut, die mit Hilfe von Modellsubstanzen analog dem bei *47c* verwendeten Verfahren ermittelt wurden. Im aliphatischen Bereich können alle C-Atome aufgrund von Berechnungen nach Lit.98 oder Vergleichen mit den N-CH_3-Decahydrochinolinen[91] und den in Abb. Seite 48 gezeigten Verbindungen zugeordnet werden.

Der für C-2 gefundene Wert von 50,5 ppm schließt wiederum eine axiale Substitution am C-2e aus. Die Verbindung liegt somit in einer quasi-trans-Konfiguration vor. (Abb. oben)

Die Stellung des Substituenten am C-5 kann aus den Werten für C-8a und C-7 erschlossen werden: Beide sind gegenüber den für eine fehlende bzw. äquatoriale Substitution zu erwartenden Werten (~67,5ppm bzw. 25,9 ppm) erheblich abgeschirmt: 60,07 bzw. 19,3ppm. Dies bestätigt die axiale Substitution am C-5, die bereits aufgrund des ^{1}H-NMR-Spektrums vermutet wurde.(S 51)

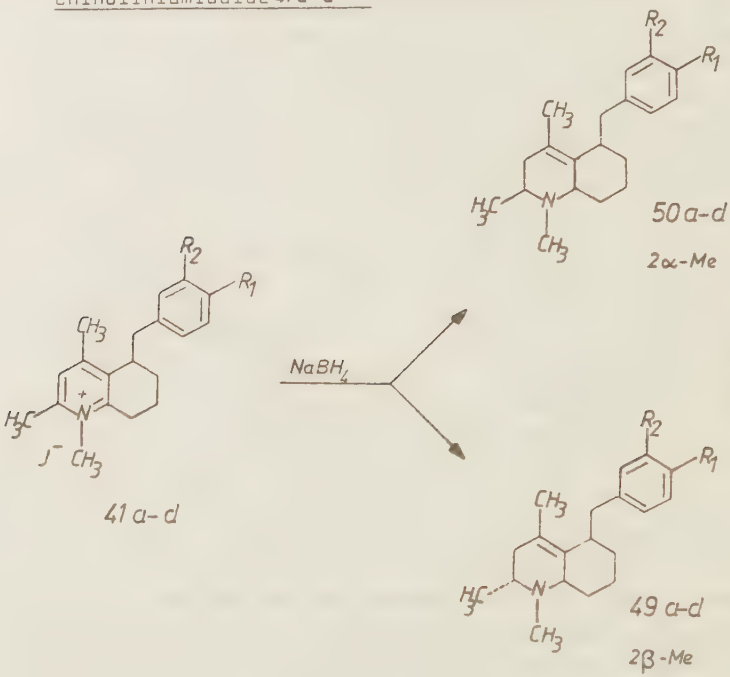


(5,8a)
SR/RS

48

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei der Borhydridreduktion der 4-Methyl-tetrahydrochinoliniumiodide *40a-e* Isomere bezüglich der Doppelbindungslage isoliert werden. Das Mengenverhältnis der Δ^4-Octahydrochinoline *48* zu den Δ^3-Octahydrochinolinen *47* beträgt dabei etwa 5 : 1.
Hinweise für das Auftreten dieser beiden Doppelbindungslagen bei Reduktion 1,2,3,4-tetrasubstituierter Pyridiniumsalze finden sich auch in der Literatur[102], ohne daß dort die Isomeren getrennt worden wären.

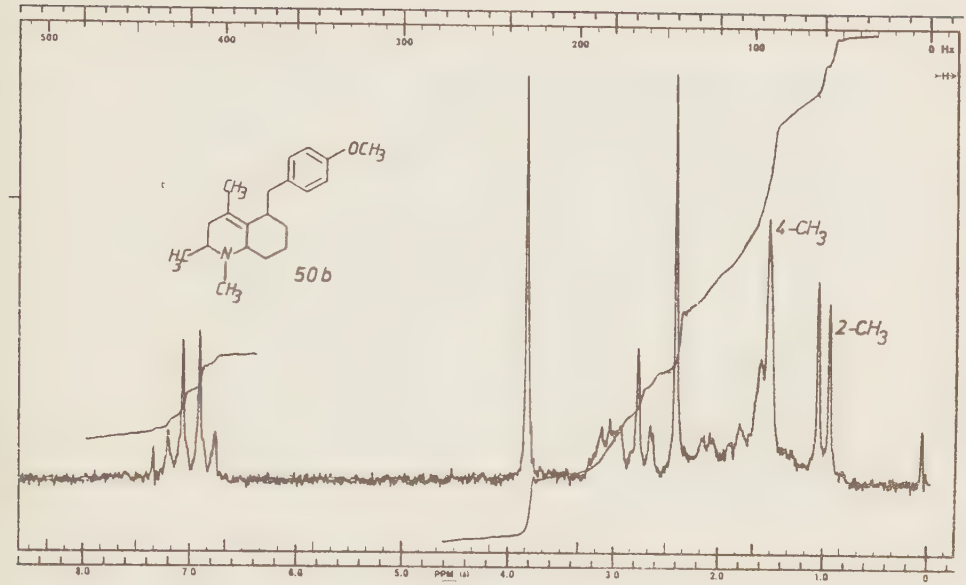
2.5.2 Reduktion der N,2,4-Trimethyl-5-benzyl-tetrahydrochinoliniumiodide *41 a-d*

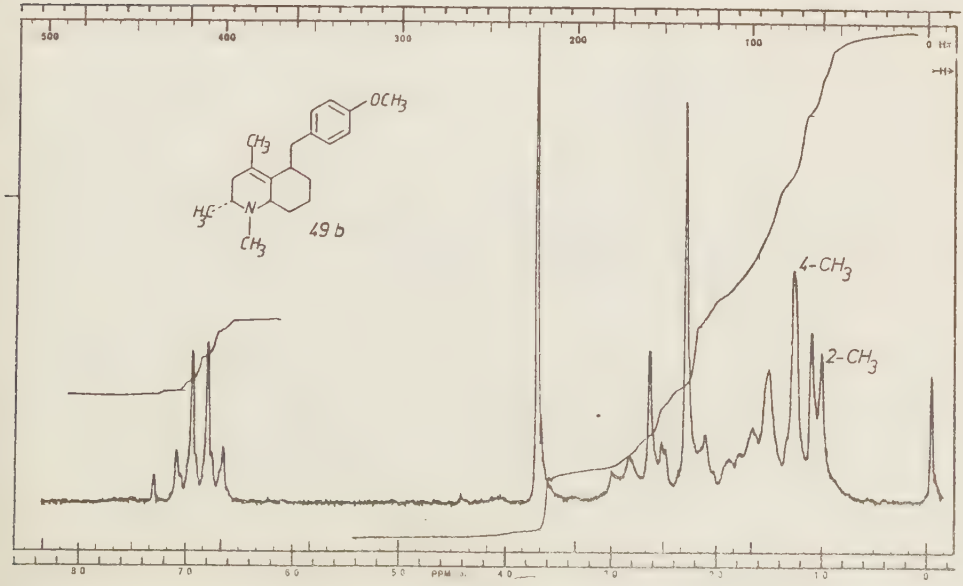


	R_1	R_2	R_3
a	H	H	H
b	CH_3	H	H
c	H	OCH_3	H
d	CH_3	OCH_3	H

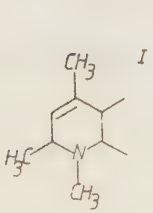
Die bei der Reduktion dieser Verbindungen isolierten beiden Fraktionen zeigten im Massenspektrum nahezu identische Fragmentierungen sowie die für die angestrebten Octahydrochinoline stimmende Massenzahl.

Die Lage der Doppelbindung konnte durch das ^{1}H-NMR-Spektrum bestimmt werden. (Als Beispiele sind auf der folgenden Seite die Spektren der Fraktionen *49 b* und *50 b* abgebildet)

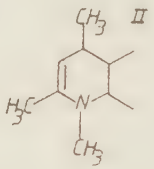

OCH3
CH3
H3C
N
CH3
50b
4-CH3
2-CH3
PPM


OCH3
CH3
H3C
N
CH3
49b
4-CH3
2-CH3
PPM

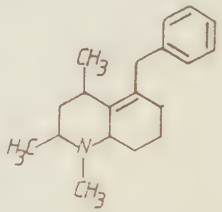
Im aromatischen Bereich sind jeweils nur noch die Signale für den Phenylring mit den entsprechenden Aufspaltungen zu erkennen; das β-Pyridinproton ist verschwunden. Im Unterschied zur Reduktion der Verbindungen *40* ist allerdings bei keiner der Fraktionen ein olefinisches Proton zu erkennen. Beide hingegen zeigen ein Dublett für die eine Methylgruppe und ein verbreitertes Singulett für die andere. Hieraus folgt, daß die Doppelbindung nur in der gewünschten Lage Δ^4-liegen kann, da im Falle I und II ein olefinisches Proton erscheinen müßte und im Falle einer Perhydrierung bzw. einer Doppelbindungsisomerisierung zu III jedenfalls zwei Dubletts für die beiden Methylgruppen auftauchen müßten.



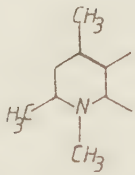
I

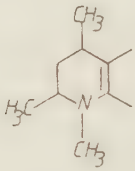


II



III





Obgleich nun beide Fraktionen eindeutig von der Masse und der Lage der Doppelbindung her identisch sein mußten, waren auch deutliche Unterschiede im ^{1}H-NMR-Spektrum festzustellen:

Bei den Fraktionen *50 a-d* liegt die Resonanz für die Protonen der 4-Methylgruppe immer um 0,14-0,18 ppm bei tieferem Feld als in den Fraktionen *49 a-d*, während die 2-Methylgruppe um etwa die gleichen Beträge ins höhere Feld verschoben ist und dabei noch eine geringfügig größere Kopplungskonstante (7 Hz

gegenüber 6 Hz) zeigt. (Vgl. nachstehende Tabelle)

Chemische Verschiebungen im ^{1}H-NMR-Spektrum in ppm ($CDCl_3$)

	4-Methyl	2-Methyl
cis	1,28	
	1,32	
	1,35	
	1,35	
trans	1,07	1,10 (d, 6 Hz)
	1,33	1,16 (d, 6 Hz)
	1,31	1,09 (d, 6 Hz)
	1,32	1,11 (d, 6 Hz)
cis	1,03	0,91 (d, 7 Hz)
	1,41	0,93 (d, 7 Hz)
	1,39	0,93 (d, 7 Hz)
	1,40	0,97 (d, 7 Hz)

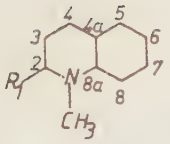
Da die Substanzen *49* und *50* ein Asymmetriezentrum mehr als die Verbindungen *48* besitzen (nämlich drei statt zwei), lag der Verdacht nahe, daß Diastereomere mit einer axialen bzw. equatorialen Stellung der 2-Methylgruppe vorlagen.
Sehr wertvoll erwiesen sich auch in diesem Fall die Studien von Vierhapper und Eliel; danach erscheint bei verschiedenen substituierten N-Methyl-decahydrochinolinen die 2-Methylgruppe in axialer Position immer bei höherem Feld (0.92 - 0.95 ppm, d= 7 Hz) als bei equatorialer Stellung (1.09 - 1.12 ppm, d= 6 Hz) und zeigt ebenso die größere Kopplungskonstante[94].
(Dabei ist bemerkenswert, daß sich die Reihenfolge in der chemischen Verschiebung bei der nicht N-substituierten Verbindung umkehrt !)

Aufgrund der nahezu restlosen Übereinstimmung mit den Werten der hier synthetisierten Verbindungen *49* u. *50*

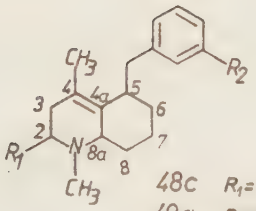
sollte bereits nach dem ^{1}H-NMR-Spektrum eine entsprechende Zuordnung, *50a-d* 2-Methyl axial, *49a-d* 2-Methyl equatorial, sicher sein.

Durch ein ^{13}C-NMR-Spektrum, aufgenommen von *49a* und *50a*, sollten diese Zuordnungen einerseits bestätigt und andererseits noch weitere stereochemische Aufschlüsse vor allem auch im Vergleich zu den Verbindungen *48a-e* gewonnen werden.

Die Spektren bestätigen voll die vorher genannten Zuordnungen: dazu müssen vor allem die Werte von C-2, C-3, C-8a und für die 2-CH_3-Gruppe betrachtet werden. Bei einer axialen Substitution am C-2 wird dieses Atom wesentlich schwächer entschirmt als durch eine equatoriale Substitution, was ebenso für den β-Effekt auf C-3 gilt. Demzufolge müssen die niedrigeren ppm-Werte bei 2-axialer Substitution auftreten, wozu noch ein ausgeprägter Abschirmungseffekt (γ_{ax}) auf C-8a kommen muß. Bekannt ist ferner, daß eine axial stehende 2-Methylgruppe bei höherem Feld erscheint als eine equatoriale. Diese Effekte lassen sich bei einem Vergleich der Spektren exakt beobachten, wie die Gegenüberstellung in der nachfolgenden Tabelle zeigt. In ihr wurden noch zusätzlich die Werte für die entsprechenden N-Methyl-trans-decahydrochinoline [91] aufgenommen, deren gute Korrelation ihre Verwendung als Vergleichsubstanzen für die Octahydrochinoline rechtfertigt.



68 $R_1 = H$
69 $R_1 = \beta\text{-}CH_3$ (equatorial)
70 $R_1 = \alpha\text{-}CH_3$ (axial)

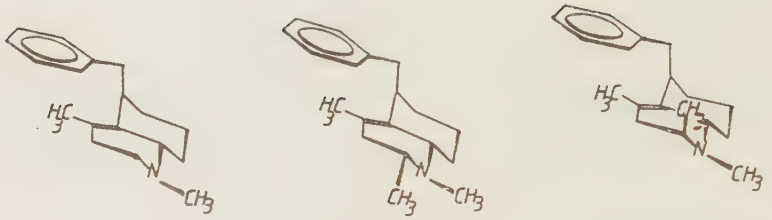


48c $R_1 = H$ $(R_2 = OCH_3)$
49a $R_1 = \beta\text{-}CH_3$ $(R_2 = H)$
50a $R_1 = \alpha\text{-}CH_3$ $(R_2 = H)$

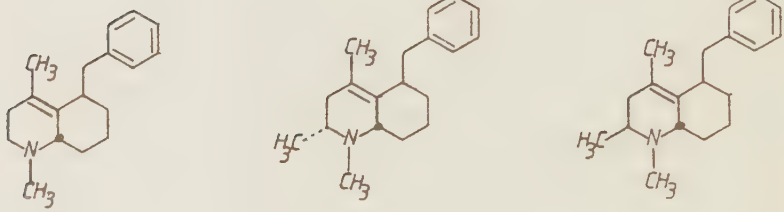
C-Atom	68	69	70	48c	49a	50a
2	57,9	59,7	56,0	50,5	53,3	49,7
3	25,[illegible]	34,7	31,6	31,4	40,1	37,2
4	32,6	32,[illegible]	26,9	123,5	123,5	121,3
4a	41,[illegible]	41,5	42,5	131,1	130,6	131,3
5	33,1	33,5	32,9	38,0	38,1	38,4
6	26,0	25,8	26,2	33,9	33,6	30,9
7	25,9	26,1	26,0	19,3	19,[illegible]	19,8
8	30,[illegible]	30,9	30,9	29,3	29,4	29,5
8a	69,3	63,2	60,0	60,1	61,4	56,7
N-CH_3	42,6	37,1	39,5	42,4	37,9	37,6
2-CH_3		21,3	9,1		19,[illegible]	13,2

Des weiteren zeigen die Verschiebungen derjenigen Kohlenstoffe, die durch die Substitution in 2-Stellung kaum beeinflußt werden, nämlich C-4a bis C-8 und der Benzylkohlenstoff sehr gute Übereinstimmung mit den bei **48c** gefundenen Werten. Ohne die dort angestellten Überlegungen zu wiederholen kann man also davon ausgehen, daß die Verbindungen **48, 49** und **50** dieselbe Konfiguration besitzen, während sich **49** und **50** noch durch die Stellung der 2-Methylgruppe unterscheiden.(Vgl. Abbildung nächste Seite)

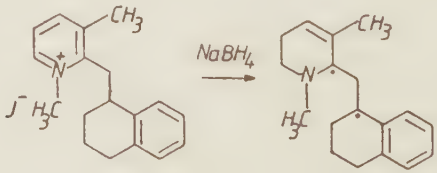
(5,8a) SR/RS (2,5,8a) SSR/RRS RSR / SRS



48 49 2β-CH_3 50 2α-CH_3



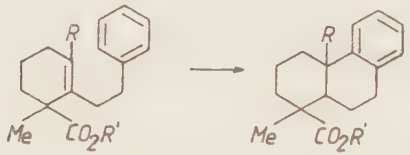
während also bei der Reduktion der 4-Methyl-substituierten Tetrahydrochinoliniumiodide Isomere bezüglich der Lage der Doppelbindung isoliert werden konnten, entstanden bei der Borhydridreduktion der 2,4-dimethyl-substituierten Derivate Diastereomere. Die Entstehung von Diastereomeren hatte in unserem Arbeitskreis bereits Bauer bei der Reduktion seiner 1,3-Dimethyl-2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl-methyl)-pyridiniumiodide **56** festgestellt.[101]



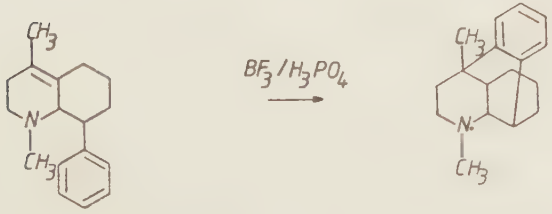
56 58

2.6. Cyclisierungen

Bei der angestrebten Cyclisierung der Δ^4-Octahydrochinoline *48-50* handelt es sich prinzipiell um eine intramolekulare Friedel-Crafts Alkylierung. Eine der einfachsten und am meisten gebrauchten Methoden zur Herstellung analoger partialaromatischer Diterpenoide[103] beruht auf einer Reaktion dieser Art:



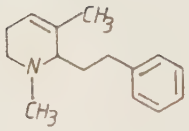
Als Katalysatoren werden dabei Schwefelsäure-Essigsäure, Polyphosphorsäure und auch Aluminiumchlorid-Salzsäure verwendet. Bei den Cyclisierungen stickstoffhaltiger Vorstufen zu den Morphinanen und Benzomorphanen wird meist mit Bromwasserstoffsäure oder Phosphorsäure gearbeitet.[106] Auch in unserem Arbeitskreis sind erfolgreiche Cyclisierungen durchgeführt worden, wobei Lodde[120] (s.u.) und Dammertz[123] nur mit Bortrifluorid/Phosphorsäure[104,105] befriedigende Ergebnisse erzielten.



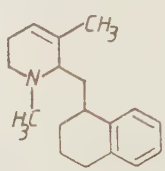
51

Die Vorstufen *57* , *58* und *59* hingegen konnten von Schwaetzer[74], Bauer[68] und Reimann[121,122] mit Bromwasserstoffsäure cyclisiert werden.

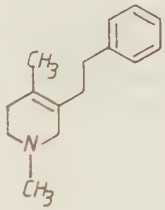
57



58



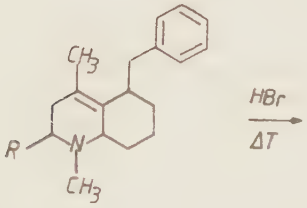
59



Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit *59* sollte der intramolekulare Ringschluß auch bei den vorliegenden Verbindungen *48-50* leicht mit HBr möglich sein. Im Gegensatz zu den bei Kothari[52] und Hahne[53] fehlgeschlagenen Cyclisierungsversuchen mit *46* (Seite 40) enthalten erstere nämlich eine ditertiäre Doppelbindung, wodurch eine unerwünschte Isomerisierung, wie sie offensichtlich bei nur durch einen Cycloalkanorest stabilisierten Doppelbindungen auftreten, verhindert werden sollte.

Für die Cyclisierungen wurden jeweils die säulenchromatographisch isolierten Fraktionen eingesetzt.

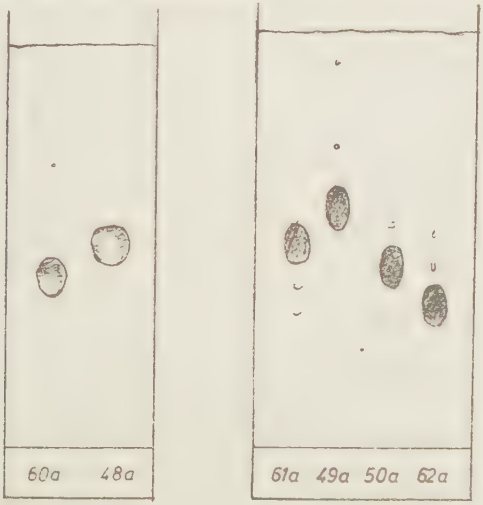
2.6.1 Cyclisierung der sauerstofffreien Verbindungen 48-50 a



48 a R=H
49 a R=β-CH_3
50 a R=α-CH_3

60 a R=H
61 a R=β-CH_3
62 a R=α-CH_3

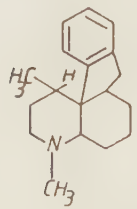
Die Olefine werden mit Bromwasserstoffsäure (48%) 12 Stunden auf 135-140°C erhitzt. Bei der Aufarbeitung kann im Gegensatz zu den sauerstoffhaltigen Substanzen mit 2N-Natronlauge alkalisiert werden. Die dünnschichtchromatographische Überprüfung zeigt deutlich die Entstehung eines einheitlichen Produktes mit niedrigerem Rf-Wert als dem der Ausgangsolefine.



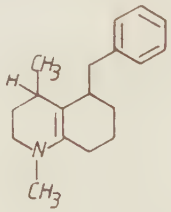
Die Massenspektren besitzen einen Molekülpeak bei gleicher Masse.

In den ^{1}H-NMR-Spektren sind gegenüber den olefinischen Vorstufen folgende Veränderungen auffallend:
Im aromatischen Teil ist das Signal zu einem Multiplett aufgespalten. Dies ist bei einer Struktur *60-62* durch die Inäquivalenz der aromatischen Protonen zu erwarten. Das Integrationsverhältnis der aromatischen zu den aliphatischen Protonen beträgt 1:6.0 bei *61-62 a* bzw. 1:5,36 bei *60 a* und spricht somit für ein Cyclisierungsprodukt (theoretisch 1:5,75 bzw. 1: 5,25), da die Verhältnisse bei den Olefinen wesentlich geringer sein müssen (1:4,4 bzw. 1:4,0).

Im aliphatischen Teil erscheint als auffälligste Änderung die 4-Methylgruppe nunmehr als scharfes Singulett, in der Lage etwas nach hohem Feld verschoben. Die Cyclisierung sollte also in dem gewünschten Sinne zu *60 a* bzw. *61 a* und *62 a* stattgefunden haben, da bei einem anderen Ringschluß-, z.B. zu *63* die Methylgruppe **jeweils** als Dublett aufspalten müßte, was ebenso bei einer bloßen Doppelbindungswanderung zu *84* der Fall wäre.



63



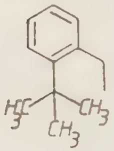
84

Die Lage der angulären Methylgruppe um δ = 1.15 ppm entspricht sehr gut dem Wert, wie er in unserem Hause für ähnliche Ringschlußprodukte gefunden wurde.

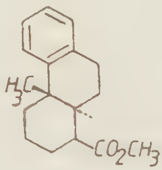
Ein deutlicher Unterschied läßt sich für die 2-Methylgruppen in *61 a* bzw. *62 a* feststellen. Bei Cyclisierung des Olefins mit äquatorialer 2-CH_3-Gruppe (*49 a*) bleibt Lage und Kopplungskonstante des betreffenden Signals unverändert; hingegen ist bei dem Cyclisierungsprodukt des Olefins mit axialer Stellung (*50 a*) das Signal noch wesentlich weiter um 0,5 ppm ins hohe Feld gerutscht. Für *61 a* stimmt also nach wie vor die Lage und Kopplungskonstante mit den bei Decahydrochinolinen gefundenen Werten überein [94], d.h. die 2-Methylgruppe steht equatorial wie in der Ausgangssubstanz. Daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß die Cyclisierung ohne Inversion des heteroatomhaltigen Ringes stattgefunden hat. Auch die Tatsache, daß die Methylgruppe in *62 a* über den ihrer axialen Stellung gemäßen δ-Wert (= 0.97 ppm) hinaus noch eine wesentlich größere Abschirmung erfährt, läßt sich erklären: Bei einer cis-Verknüpfung der beiden Ringe B und D mit axialer Stellung des Phenylringes auf 11b (Strukturbeweis im folgenden durch ^{13}C-NMR !) stehen die 2-Methylgruppe und der Phenylring γ-synaxial wodurch die Protonen der Methylgruppe im Bereich verstärkter Abschirmung durch den aromatischen Ringstrom fixiert sind. (Vergleich S.51) Diese Hochfeldverschiebung kann also ebenso dazu herangezogen werden, die Zuordnung zur cis-Struktur *62 a* zu stützen.

62 a

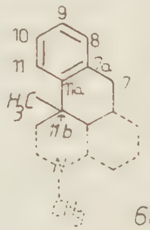
Zum endgültigen Strukturbeweis und zur Konfigurationsbestimmung wurden von den Verbindungen **60a**, **61a** und **62a** ^{13}C-NMR-Spektren aufgenommen: Bei erfolgter Cyclisierung dürfen im Bereich der sp^2-Kohlenstoffe nur noch sechs Signale erscheinen, die im off-resonance in 2 Singuletts (quartäre C) und 3 Dubletts aufspalten müssen. Genau dies war der Fall. Eine Zuordnung der einzelnen Signale kann durch Vergleiche mit einer Modellsubstanz **64** nach tabellierten Werten [16] erfolgen, oder man vergleicht direkt mit einer Verbindung, die eine ganz analoge Substitution am Aromaten aufweist: **65** [51]



64



65



60-62

C-Atom	berech. 64	65	60a	61a	62a
7a	140,[illegible]	135,4	135,[illegible]	135,[illegible]	134,[illegible]
8	12[illegible],5	128,1	129,1	12[illegible],[illegible]	128,[illegible]
9	125,3	125,6	125,5	125,[illegible]	126,[illegible]
10	[illegible]	12[illegible],[illegible]	124,9	125,[illegible]	124,6
11	12[illegible],[illegible]	125,4	124,9	125,0	124,5
11a	14[illegible],0	14[illegible],1	[illegible]	[illegible]	142,[illegible]

Im aliphatischen Bereich findet sich ebenso ein Singulett für ein quartäres C, wie es bei erfolgter Cyclisierung für C-11b postuliert werden muß.

Zusammenfassend läßt sich also der Ringschluß der als Vorstufen dienenden Olefine zu den Cyclisierungsprodukten folgendermaßen beweisen:

1.) Das Massenspektrum stimmt mit der geforderten Masse überein
2.) Im ^{1}H-NMR-Spektrum verändert sich das Aufspaltungsmuster der aromatischen Protonen, das Integrationsverhältnis zu den aliphatischen Protonen stimmt mit dem theoretischen überein.
3.) Das Signal für die 4-Methylgruppe erscheint als sauberes Singulett bei 1.15 ppm und kann damit nur an einem quartären C-Atom liegen (C-11b)
4.) Im ^{13}C-NMR-Spektrum erscheinen zwei aromatische Singuletts (Vorstufe eines) und vier aromatische Dubletts (Vorstufe fünf). Die Signale für die olefinischen Kohlenstoffe der Vorstufen sind verschwunden, dafür wird ein quartäres aliphatisches C-Atom und ein zusätzliches Dublett für einen tertiären Kohlenstoff beobachtet. Eine Zuordnung aller aliphatischen Signale findet sich bei den jeweiligen Substanzen im experimentellen Teil.
5.) Der Beweis für die axiale bzw. equatoriale Stellung der 2-Methylgruppe in *61a* bzw. *62a* kann sowohl durch ^{1}H-NMR als auch durch ^{13}C-NMR-Spektrum erbracht werden (siehe dazu unter "Stereochemie")

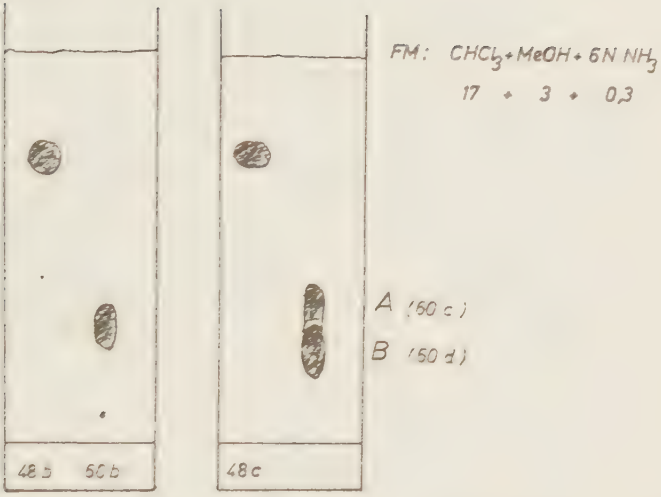
Die Ausbeuten bei der Cyclisierung mit Bromwasserstoffsäure waren nahezu quantitativ. Verunreinigungen waren auf dem Dünnschichtchromatogramm nur in Spuren zu erkennen.

Bei Olefin *49a* wurde die Cyclisierung mit Bortrifluorid/Phosphorsäure nach einer Vorschrift von Lodde[120] erfolgreich versucht. Das entstandene Produkt war ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR und chromatographisch identisch mit *61a* . Bei der Aufarbeitung allerdings ergaben sich wegen auftretender Niederschläge Schwierigkeiten beim Ausschütteln, so daß die Ausbeute nur bei etwa 50 % lag. Das Rohprodukt zeigte sich zudem stärker verunreinigt. Da außerdem bei der Cyclisierung der sauerstoffhaltigen Verbindungen aufgrund teilweiser Etherspaltung mit heterogenen Produkten zu rechnen war, die . Verwendung von HBr zudem einfacher und kostengünstiger ist, wurden die Cylisierungen mit Bromwasserstoffsäure fortgesetzt.

2.6.2. Cyclisierung der sauerstoffhaltigen Vorstufen *48-50 b-e*

Die Cyclisierung der methoxysubstituierten Vorstufen *48-50 b-e* wurde unter denselben Bedingungen durchgeführt wie bei den sauerstofffreien Verbindungen. Dabei entstehen durch Etherspaltung die Ringschlußprodukte mit freier phenolischer Hydroxylgruppe, die demzufolge eine beträchtliche Polarität besitzen und somit zur Verwendung sehr polarer Fließmittel bei der Dünnschichtchromatographie zwangen:

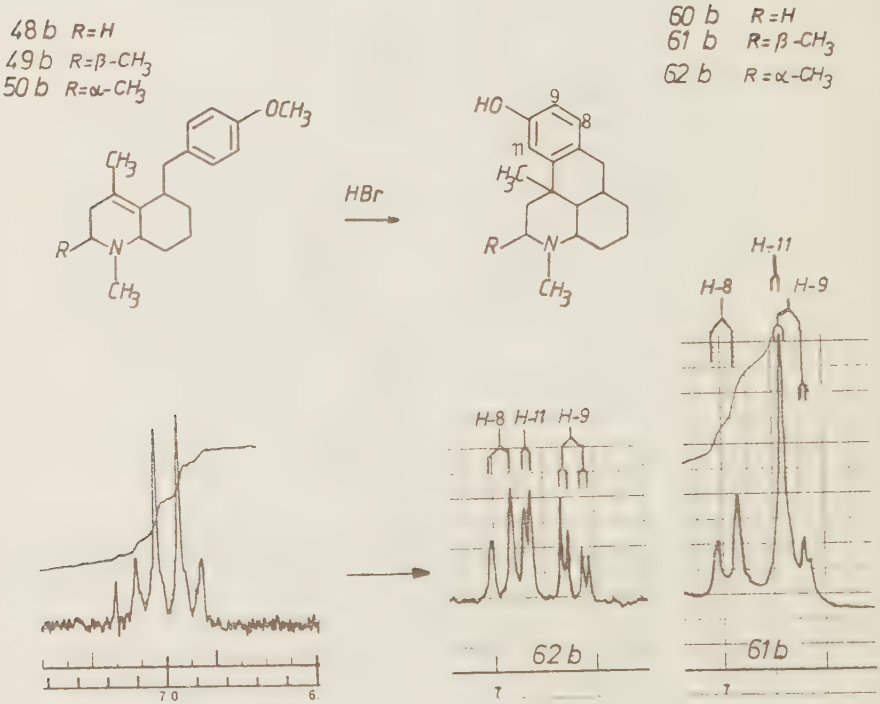
z.B.



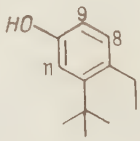
Isoliert wurden die freien Basen, wobei allerdings mit Ammoniak alkalisiert werden mußte, um eine Phenolatbildung auszuschließen. Die gewonnenen Produkte bildeten nach dem vollständigen Verdampfen des Lösungsmittels jeweils voluminöse Xerosole, die nach dem Pulverisieren und Trocknen kaum mehr in Chloroform, DMSO oder Methanol in Lösung zu bringen waren. Teilweise aber konnte man sie kristallin aus Chloroform erhalten, wenn man das Lösungsmittel nicht quantitativ abdestillierte, teilweise erhielt man auch aus Ethanol oder Methanol kristalline Substanzen, so daß mehrere Verbindungen ohne Derivatisierung als freie Basen elementaranalytisch charakterisiert werden konnten.

In den ^{1}H-NMR-Spektren waren die schon vorner (s 64 f) beschriebenen Veränderungen, die für eine Cyclisierung sprechen, jeweils deutlich zu erkennen. Zudem läßt in diesen Fällen das Aufspaltungsmuster der aromatischen [illegible]

2.6.2.1 Cyclisierung der p-Methoxy-Derivate: 48-50 b



Aufgrund von Tabellen[16] läßt sich eine Modellsubstanz berechnen:



	Ethyl	t.-but.	OH	
H-8:	7.26 -0.14	-0.08	-0.12	= 6.92
H-9:	7.26 -0.06	-0.21	-0.56	= 6.43
H-11	7.26 -0.06	+0.02	-0.56	= 6.66

Bei *62b* ist eine Tieffeldverschiebung des Signals von H-11 zu erkennen, die auf eine sterische Wechselwirkung mit den Protonen der axial stehenden Methylgruppe am C-2 zurückzuführen ist. Dies muß sich im ^{1}H-NMR-Spektrum als Entschirmung bemerkbar machen (Vgl. Abb Seite 65). In jedem Fall aber bilden H-8 und H-9 ein AB-System (J= 7 Hz, o-Kopplung) und H-11 kann noch mit H-9 koppeln (m-Kopplung, J= 1-3 Hz)

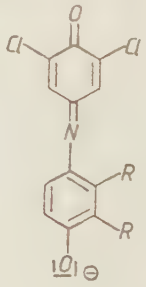
2.6.2.2 Cyclisierung des 2-Methoxyderivats *48e*

2.6.2.3 Cyclisierung der 3-Methoxyderivate *48-50c*

[illegible] *48-50c* [illegible]

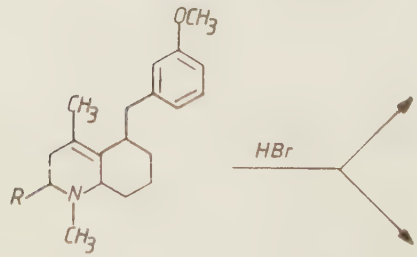
te zu erwarten, die die Methoxylgruppe einmal an C-9 und einmal an C-11 tragen sollten. Entsprechende Isomere hatten auch Cannertz[123], der beide säulen-

chromatographisch trennen konnte, und Lodde [120] (als Gemisch) bei ihren Cyclisierungen festgestellt, während Reimann [122] nur ein Isomeres erhalten hatte. Tatsächlich waren auf dem Dünnschichtchromatogramm statt des üblichen einzigen Hauptfleckes diesmal zwei Hauptprodukte A und B zu erkennen. (Siehe Seite 69) Eine Zuordnung der beiden möglichen Produkte *60-62 c* und *60-62 d* sollte auf der DC Gibb's Reagenz [107,108] gestatten. Dabei handelt es sich um eine methanolische Lösung (0,4%) von 2,6-Dichlorchinonchlorimid; bei der Kupplung mit para-unsubstituierten Phenolen entstehen tiefblau bis violett gefärbte Indophenole:

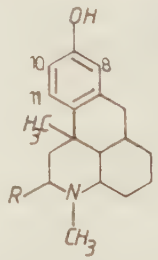


Das Auftreten dieser Färbung bei B deutete auf die Struktur *60-62 d* hin, wobei zunächst nicht auszuschließen war, daß es sich dabei um nicht cyclisierte, aber ethergespaltene Ausgangssubstanz handelte, die ja auch durch dieses Reagenz erfaßt würde.

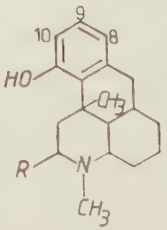
Die beiden Fraktionen A und B konnten säulenchromatographisch getrennt und sauber erhalten werden, wobei die erste (*60-62 c*) auch durch Kristallisation abgetrennt werden kann.



48 c R=H
49 c R=β-CH_3
50 c R=α-CH_3



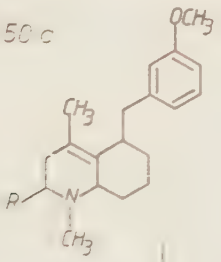
60 c R=H
61 c R=β-CH_3
62 c R=α-CH_3

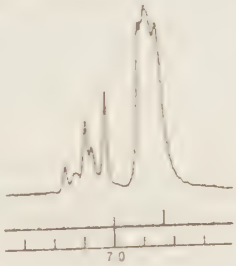


60 d R=H
61 d R=β-CH_3
62 d R=α-CH_3

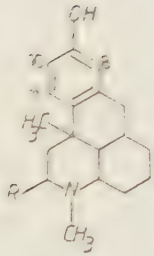
Daß es sich bei Fraktion B um ethergespaltene Ausgangssubstanz handeln könnte, wurde durch die beobachtete Multiplizität des CH_3-Signals (= Singulett) im ^{1}H-NMR-Spektrum ausgeschlossen; vielmehr läßt auch das aromatische Aufspaltungsmuster keinen Zweifel an der Zuordnung der Isomeren im Sinne der Abbildung, wie sie schon nach dem DC-Farbtest vermutet worden war:

48-50 c

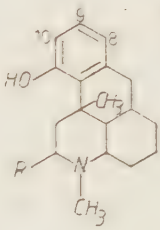




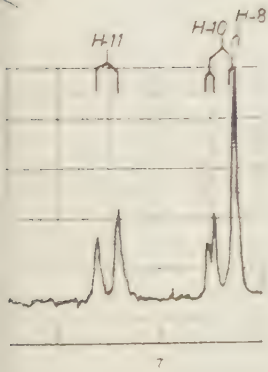
60-62 c



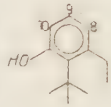
60-62 d

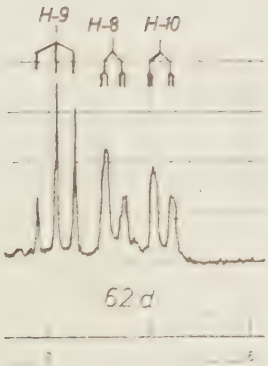


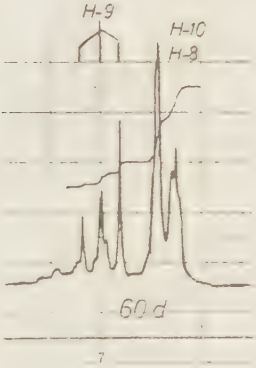
berechnet: : 6.48



berechnet: : 6.89



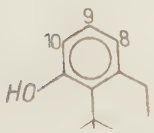




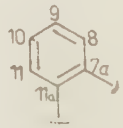
Bei den Fraktionen *60-62 c* kann H-11 mit H-10 wegen des großen Verhältnisses $J/\Delta\nu$ (1:5) in ein deutlich sichtbares AB-System (J = 7Hz, $\Delta\nu$ = 36 Hz; $\Delta\delta$ = 0,46 ppm) aufspalten. Die Signale für H-10 sind aufgrund der o-Kopplung mit H-8 in der Spitze nochmals leicht aufgespalten; die Resonanz von H-8 überlagert einen Teil des Dubletts für H-10, da ihre chemischen Verschiebungen nahe zusammen liegen (siehe auch Berechnung).

In den Fraktionen *60-62 d* ergibt sich ein komplizierteres Aufspaltungsmuster. Vereinfacht gesehen ergibt H-9 wegen der etwa gleich großen ortho-Kopplungen mit H-10 und H-8 (7 Hz) ein Triplett, während diese beiden Protonen bei gleicher Verschiebung ein in der Linienbreite durch m-Kopplung verbreitertes Dublett bilden. Bei *62 d* sind diese beiden Dubletts getrennt zu erkennen, da sich die Verschiebung von H-10 offensichtlich aufgrund sterischer Gegebenheiten (2-CH_3 axial) verändert hat. Damit zeigt sich ein ganz analoges Aufspaltungsmuster, wie es bereits bei *60 e* beobachtet wurde.(Seite 71)

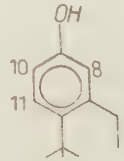
Einen weiteren Beweis für die Entstehung der isomeren Cyclisierungsprodukte *60-62 c* und *60-62 d* liefern die ^{13}C-NMR-Spektren, die im aromatischen Teil ebenso eine eindeutige Zuordnung zulassen. Den Berechnungen wurden die bei der Stammverbindung *60 a* ermittelten Werte zugrunde gelegt und die Inkremente für die Hydroxylsubstitution addiert.



60 d
61 d
62 d



60 a



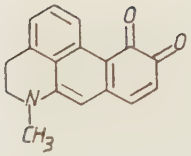
60 c
61 c
62 c

C-Atom	60c	61c		ber.:	60d	61d		ber.:
7a	137,9	137,6	s	137,0	139,0	138,73	s	137,0
8	117,0	116,9	d	116,4	122,5	122,5	d	121,8
9	156,[illegible]	155,3	s	152,4	128,2	128,1	d	126,9
10	115,5	115,4	d	112,2	114,9	115,0	d	112,2
11	127,1	127,1	d	126,3	157,3	157,3	s	151,9
11a	130,6	131,1	s	133,5	125,7	126,1	s	128,4

(Vollständige Werte im experimentellen Teil)

2.6.2.4 Cyclisierung der 3,4-Dimethoxyverbindungen *48-50 d*

Die Vorstufen *48-50 d* wurden nach dem üblichen Verfahren cyclisiert und ammoniakalkalisch aufgearbeitet. Die dabei gewonnenen Substanzen aber zeigten sich rot gefärbt und auf dem Dünnschichtchromatogramm war eine langgezogene farbige Zone zu erkennen, in der allerdings mit Dragendorff's Reagenz ein Hauptfleck detektiert werden konnte. Versuche, die Substanzen säulenchromatographisch zu reinigen, scheiterten, da sich die Säulen zunehmend rötlich und grünlich färbten und schließlich kein sauberes Produkt isoliert werden konnte. Mit den gleichen Schwierigkeiten war bereits Bauer in unserem Arbeitskreis bei der Cyclisierung ähnlicher Verbindungen konfrontiert worden[68]. Bei der Cyclisierung entstehen nämlich Brenzcatechinstrukturen, die, zumal im alkalischen Milieu, wie es bei der Aufarbeitung oder der versuchten säulenchromatographischen Reinigung vorlag, sehr oxidationsempfindlich sind. Ähnliche Farben aus Brenzcatechinstrukturen entstehen bei Nachweisreaktionen von Morphin nach Fröhde, Mandelin oder Husemann aufgrund der Bildung einer ortho-Chinonverbindung *86* nach erfolgter Umlagerung zum Apomorphin:

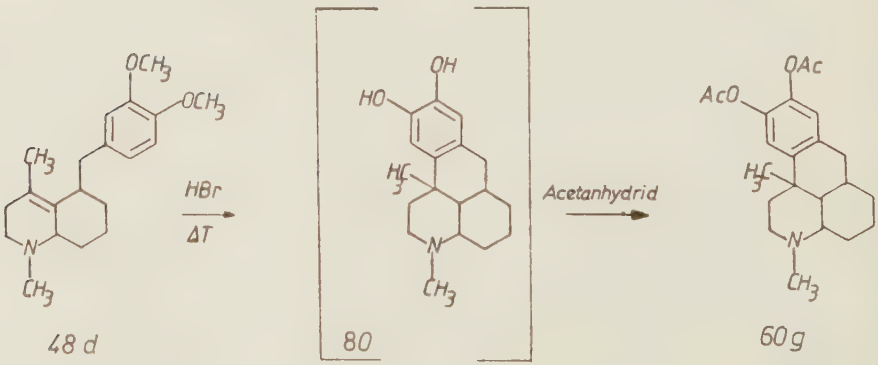


86

Danach wurde versucht, die Alkalisierung des Ansatzes ganz zu vermeiden und das Hydrobromid zu isolieren. Nach dem Abdestillieren der überschüssigen Bromwasserstoffsäure verbleibt zwar ein voluminöser, dunkelgefärbter xerosolartiger Rückstand, der aber nicht kristallisiert werden konnte.

Um eine Reinigung trotzdem zu ermöglichen, sollten die labilen Phenole durch eine Veresterung oder Verätherung stabilisiert werden.

Zuerst wurde nach dem schon von Bauer[124)] benutzten Verfahren mit Acetanhydrid verestert und somit die Diacetoxyverbindung *60g* isoliert. Dabei ist die Aufarbeitung allerdings nicht unproblematisch, da die entstandenen Phenolester recht hydrolyseanfällig sind. Möglicherweise deshalb erwies sich die Ausbeute als ziemlich unbefriedigend, obwohl nach säulenchromatographischer Reinigung eindeutig das erwünschte Cyclisierungsprodukt *60g* isoliert werden konnte:

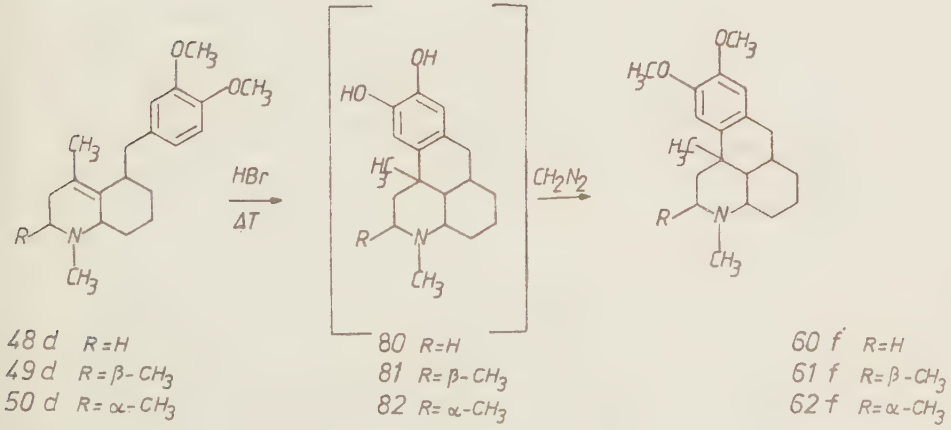


48 d 80 60g

Als günstiger erwies es sich, nach der Cyclisierung die überschüssige Bromwasserstoffsäure abzudestillieren, die Phenole anschließend als Rohprodukt mit Diazomethan zu verätherm und schließlich eine säulenchromatographische Reinigung der erhaltenen Phenolether durchzuführen. Damit ernält man trotz Säulenchromatographie und möglicher quartärer Nebenprodukte die Dimethoxyderivate *60-62 f* der cyclisierten Verbindungen in recht befriedigender Ausbeute.

Andere Alkylierungsmittel wie Methyliodid, Dimethylsulfat oder Sulfonsäuremethylester schieden von vorneherein aus, da mit ihnen die Bildung eines beträchtlichen Anteils an quartären Ammoniumverbindungen zu erwarten war und sie überdies meist im alkalischen Milieu angewerdet werden.

Im Übrigen ergab es sich, daß auch Grewe zur Stabilisierung seiner empfindlichen Dihydroxymorphinane Diazomethan verwendet und ebenso die Dimethoxyderivate isoliert hatte.[63]

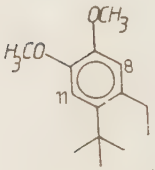


48 d R=H
49 d R=β-CH_3
50 d R=α-CH_3

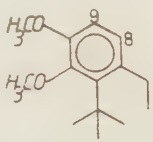
80 R=H
81 R=β-CH_3
82 R=α-CH_3

60 f R=H
61 f R=β-CH_3
62 f R=α-CH_3

Wie bei der Cyclisierung der m-Methoxyverbindungen (Siehe Seite 73) ist theoretisch die Bildung von Stellungsisomeren möglich. Isoliert werden konnten aber immer nur die Substanzen mit 9 und 10-Stellung der Methoxy- bzw. Acetoxygruppe. Eine Unterscheidung beider Isomere sollte leicht möglich sein:

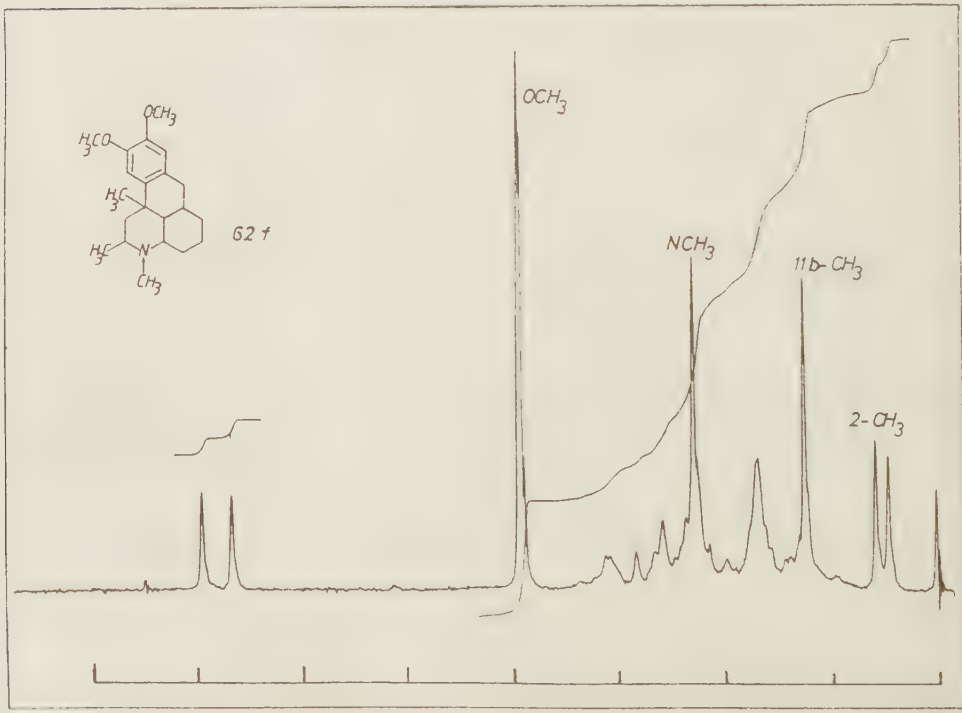


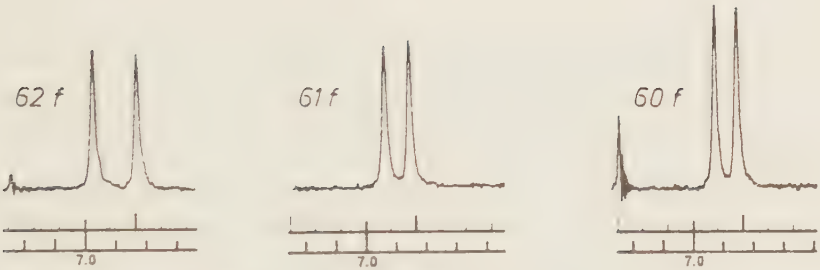
Berechnet: Aufsp.
H-8: 6.47 ppm s
H-11: 6.65 ppm s



Berechnet: Aufsp
H-8: 6.51 AB-Syst
H-9: 6.42 J=7Hz

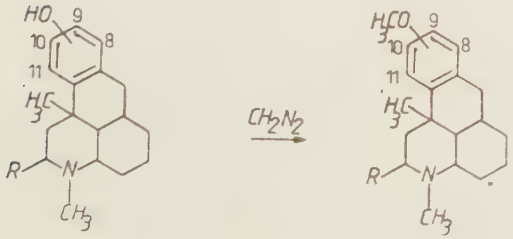
Im folgenden Spektrum sind die beiden Protonen deutlich als Singuletts zu erkennen, ebenso das Singulett für die 11b-Methylgruppe und die axial stehende 2-Methylgruppe als Dublett. Wie schon bei Verbindung *62 b* ist das Signal für H-11 gegenüber der in 2-Stellung un- bzw. equatorial substituierten Verbindung *60 f* und *61 f* durch die sterische Nähe der axialen Methylgruppe etwas nach tieferem Feld verschoben. (siehe dazu nächste Seite)





Bei einer 10,11-Dimethoxyverbindung müßten die beiden restlichen Protonen H-9 und H-8 ein AB-System mit einer Kopplungskonstanten von 7 Hz bilden, wobei allerdings das geringe Verhältnis von $\Delta\nu$ /J zu berücksichtigen wäre.

2.2. Da sich im vorhergehenden Diazomethan als geeignet erwiesen hatte, die phenolischen Hydroxylgruppen neben einer tertiären Aminogruppe zu alkylieren, wurde eine Reihe monohydroxyl-haltiger Cyclisierungsprodukte mit Diazomethan umgesetzt. Neben quartären Ammoniumbasen wie Trimethylbenzylammoniumhydroxid[109] wird Diazomethan auch zur Herstellung von Codein aus Morphin benutzt.[110] Die Darstellung des Diazomethans erfolgt durch alkalische Spaltung von N-Nitroso-methylamiden wie z.B. Nitrosomethylharnstoff oder, wie hier verwendet, N-Methyl-N-nitroso-4-toluolsulfonsäureamid[111,112].

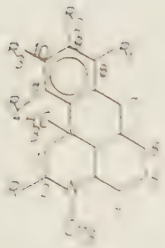


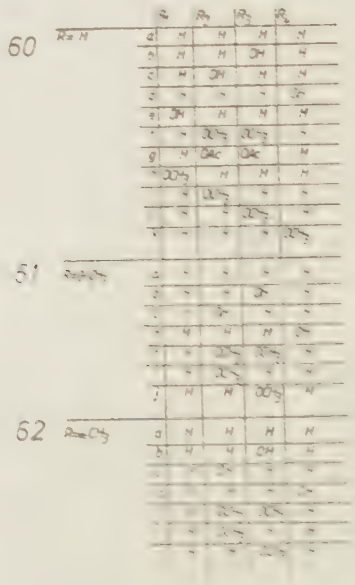
f	9,10-di OCH_3
h	8 - OCH_3
i	9 - OCH_3
j	10- OCH_3
k	11 - OCH_3

60 R = H
61 R = β - CH_3
62 R = α - CH_3

Die Ausbeuten lagen zwischen 50 und 60 % nach säulenchromatographischer Reinigung; dies deutet auch unter Berücksichtigung eines größeren Verlustes durch die Säulenchromatographie darauf hin, daß ein gewisser Anteil an quartären Verbindungen gebildet wurde.
Als nur schwer bis gar nicht alkylierbar mit dieser Methode erwiesen sich die 11-Hydroxyverbindungen *60-62 d*.
Dies stimmt mit Literaturangaben überein, wonach Phenole mit orthoständiger tertiärer Butylgruppe nur schwer alkylierbar sind[113] und deckt sich außerdem mit Beobachtungen, die Grewe bei entsprechenden Hydroxymorphinanen gemacht hat[63].

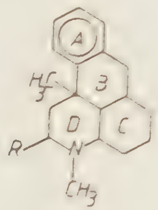
Die nachstehende Tabelle gibt nochmals einen Überblick über die synthetisierten Cyclisierungsprodukte. Die Struktur aller Verbindungen wurde durch Elementaranalyse, ^{1}H-NMR-Spektrum und ^{13}C-NMR-Spektrum abgesichert.





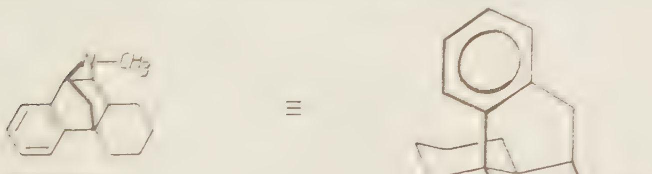
7.3. Stereochemie der Cyclisierungsprodukte 50-62

Zuerst sollte die Konfiguration der durch die Cyclisierung neu gebildeten Ringverknüpfung [illegible] bestimmt werden.

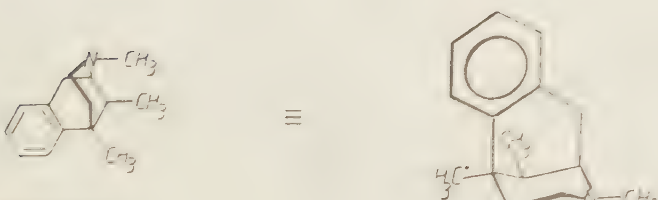


60-62

Bei den Substanzen der Morphinan- und Benzomorphangruppe, die durch [illegible] Ringschlußreaktionen erhalten werden, resultieren cis-Verknüpfungen.

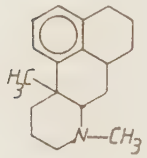


Morphinan

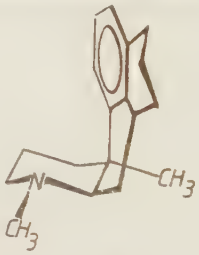


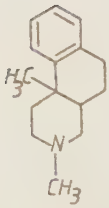
Benzomorphan

Auch in unserem Arbeitskreis sind bei derartigen Ringschlüssen cis-Verbindungen erhalten worden.[116,118]

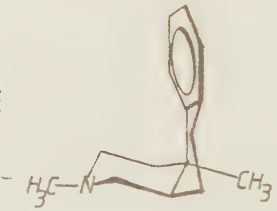


68 ≡

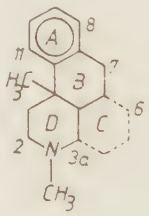




67 cis ≡

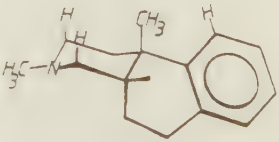


Grundsätzlich sind drei Möglichkeiten gegeben:
Eine trans-Konfiguration und eine cis-Konfiguration, die theoretisch in zwei Konformeren A und B auftreten kann



60-62

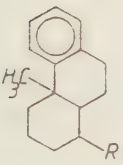
trans



cis B

cis A

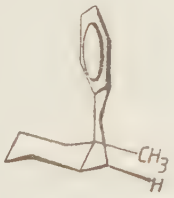
Ist nun der Übergang der beiden Konformeren nicht durch zusätzliche sterische Fixierung verhindert, so liegt offensichtlich bei Raumtemperatur vorzugsweise die A-Form vor. Dies wurde von Reimann auch für Verbindung **67** gezeigt.[116] Grundlage dafür ist die allgemeine Beobachtung, daß anguläre Methylgruppen je nach Anzahl synaxial stehender Wasserstoffatome in γ-Stellung verschieden stark abgeschirmt werden. So zeigt z.B. bei trans-4a-Methyl-decalin die anguläre Methylgruppe eine Verschiebung von 15,7 ppm ($4\,\gamma$-H)[114], bei cis-Decalin hingegen etwa 28 ppm ($2\,\gamma$-H).[115] Bei den N,4a-Dimethyl-decahydrochinolinen sind die Werte entsprechend 17,3 und 27,3 ppm.[91,92] Um die Anwendbarkeit dieser Gesetzmäßigkeit auf unsere Verbindungen zu überprüfen, waren 4a-Methyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthrene **66** in cis und trans-Form synthetisiert und ^{13}C-NMR-spektroskopisch vermessen worden mit dem Ergebnis, daß auch hier die durch $3\,\gamma$-ständige Protonen abgeschirmte Methylgruppe der trans-Form um etwa 10 ppm bei höherem Feld absorbierte als die nur durch 1 γ-ständiges Proton abgeschirmte des cis-Isomeren. (31,7 zu 21,7 ppm)[116]



R=H **66**

R≠H **65**

cis



δ_{CH_3} = 31,7 ppm

trans

δ_{CH_3} = 21,7 ppm

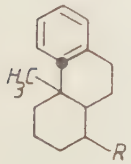
Weiterhin ist eine ganze Reihe trans-konfigurierter tricyclischer Verbindungen vom Typ *65* bekannt, bei denen die Verschiebung der angulären Methylgruppe überall zwischen 22 und 25 ppm liegt.[117] Für die Verbindungen *67* und *68* hingegen waren Werte von über 30 ppm gefunden und somit eine cis-Verknüpfung bewiesen worden.

Bei den hier vorliegenden Substanzen *60-62* ist auch das Entstehen einer cis-Form in der Konformation B in Betracht zu ziehen, da durch den Ring C eine Fixierung erfolgt, die einen nachträglichen Übergang der Konformeren ausschließt. In Form B aber stehen mit jedenfalls 2 Protonen (H-2 und H-3a), eventuell aber sogar 3 Protonen (zusätzlich H-11) fast ebensoviele zur Abschirmung zur Verfügung wie bei einer trans-Konfiguration (H-2, H-3a, H-6a), in der die Positionen 3a und 6a nicht axial durch Ring C besetzt sind.(hieße C/D cis-verknüpft)
Die unten zusammengestellten Werte für die 11 b- Methylgruppe machen deutlich, daß offensichtlich nur ein γ-Proton zur Abschirmung zur Verfügung steht. Da außerdem eine axiale Substitution in 3a ausgeschlossen werden kann, (siehe Seite 87) steht damit die erwartete cis-Konfiguration in Konformer A für die Verbindungen *60-62* fest.

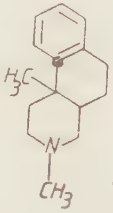
^{13}C-NMR-Werte für 11 b-CH_3 in ppm :

60	a	33,6	61	a	33,[illegible]	[illegible]	a	35,3
	b	33,5		b	33,0		b	35,[illegible]
	c	33,1		c	33,[illegible]			
	d	34,[illegible]		[illegible]	[illegible]			
	f	33,[illegible]		f	33,[illegible]		f	35,3
	[illegible]	33,3						
	[illegible]	[illegible]						
	[illegible]	33,[illegible]		i	33,5		i	35,5
	[illegible]	33,[illegible]		[illegible]	32,7		[illegible]	35,5
	[illegible]	[illegible]						

Bei der Gegenüberstellung der ^{13}C-NMR-Verschiebungen der aromatischen Kohlenstoffe in der Stammverbindung *60-62a* und der Referenzsubstanz *65* (siehe Seite 66) fällt auf, daß die Werte für fast alle C-Atome ideal übereinstimmen, bei C-11a aber eine erhebliche Differenz von etwa 7 ppm auftritt. Diese Abweichung ließe sich aufgrund des nun feststehenden Konfigurationsunterschiedes erklären: Referenz *65* besitzt trans-Konfiguration[51] und somit eine plane Struktur (vgl. Seite 83 unten), während bei der aufgezeigten Konfiguration von *60* zwei synaxial stehende γ-Wasserstoffe (H-2 und H-3a) auftreten (siehe unten), die den Abschirmeffekt um etwa 7 ppm bewirken können. Da mittlerweile in unserem Arbeitskreis die trans-Verbindung von *67* synthetisiert worden war[119], konnte daraufhin ein weiterer Spektrenvergleich angestellt werden, der die Allgemeingültigkeit dieser Beobachtung bestätigen sollte; die nachfolgende Tabelle zeigt die gute Korrelation zwischen der Größe des gefundenen Wertes und der Konfiguration, die auch bei Substitution eines axialen Wasserstoffs durch eine Methylgruppe erhalten bleibt. (Verbindungen *62*)

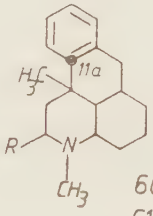


R≠H 65
R=H 66

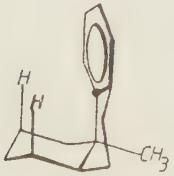


67

● = betrachtetes C-Atom



60 R = H
61 R = β-CH_3
62 R = α-CH_3



66 cis

67 trans

^{13}C-NMR-Werte in ppm:

Verbindung	cis	trans
65^{+}		14[illegible].1
66	144.4	14[illegible].3
67	142.5	14[illegible].2
60a	141.1	
61a	141.7	
62a	142.7	
71a^{++}		146.1
60b	142.1	
61b	142.2	
62b	143.9	
71b^{++}		14[illegible].3
60c	130.4	
61c	131.1	
71c^{++}		13[illegible].3
60d	12[illegible]	
61d	12[illegible].1	
71d^{++}		132.0

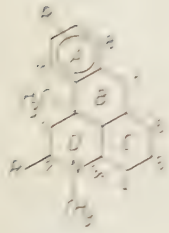
$^{+}$vgl. Seite 66
$^{++}$siehe Seite [illegible]

[illegible] noch eine weitere [illegible] von cis- und trans-konfigurierte[illegible] 65 - 67 oder 60-62 aufgezeigt.

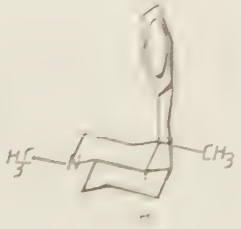
Nachdem die Konfiguration und Konformation der Ringverknüpfung B/C bestimmt war, sollte noch diejenige des Ringes C geprüft werden. Betrachtungen am Dreidingmodell zeigten, daß ohne größere Spannungen nur eine C/D trans, B/C cis Verknüpfung in Frage kam. Bei einer C/D cis, B/C cis Konfiguration zeigt sich eine größere Ringspannung und Ring C müßte ebenso wie B in einer Wannenform vorliegen. Im ersten Fall würde bei 3a eine equatoriale, im zweiten Fall eine axiale Substitution vorliegen. Folgender Befund belegt eine equatoriale Substitution an 3a:

Für C-2 wird bei **60a** ein Wert von 53,0 ppm gefunden, der mit der in Verbindung **67** gefundenen von 52,6 ppm gut übereinstimmt. Dies kann aber nur der Fall sein, wenn kein abschirmender γ_{ax}-Effekt vorhanden ist. In diesem Fall wäre ein etwa um 10 ppm geringerer Wert zu erwarten. (vgl. Lit.92 Verbg.1n6- 1m8)

Damit ist die Verbindung eindeutig [illegible], trans und C/D cis charakterisiert.



≡

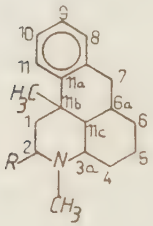


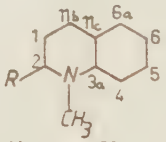
(3a, 6a, 11b, 11c)
RSSR/SRRS

60 R=H
61 R=β-CH_3
62 R=α-CH_3

Bei den 2-methylsubstituierten Verbindungen *61* u. *62* ist ebenso eindeutig eine Bestimmung der axialen (2α-CH_3) oder der equatorialen Lage (2β-CH_3)möglich:

1) Bei *61* wird durch die equatoriale Methylgruppe C-2 etwas entschirmt, während die axiale Methylgruppe bei *62* sogar abschirmt.
2) C-1 wird durch einen axialen C-2-Substituenten weniger stark entschirmt als durch einen equatorialen.
3) C-3a wird durch eine axiale Substitution an C-2 erheblich abgeschirmt. (γ_{ax})
4) Der δ-Wert für eine axiale Methylgruppe ist kleiner als für eine equatoriale.





R=H *60a*
R=β-CH_3 *61a (equatorial)*
R=α-CH_3 *62a (axial)*

R=H *68*
R=β-CH_3 *69*
R=α-CH_3 *70*

^{13}C-NMR-Werte in ppm:

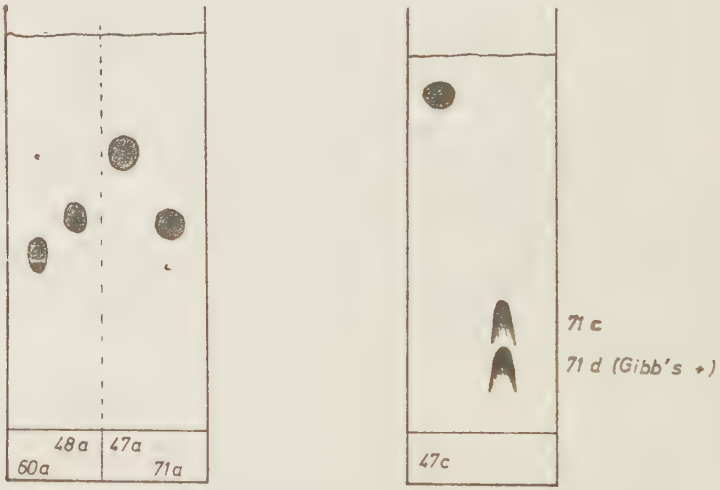
C-Atom	60 a	61 a	62 a	68	69	70
1	37.5	48.4	42.7	25.8	34.7	31.6
2	53.0	54.2	50.2	57.9	59.7	56.0
3a	69.7	69.4	65.5	69.3	69.2	60.0
4	29.7	29.3	25.3	30.5	30.4	30.4
5	19.3	19.7	19.5	25.9	25.1	25.0
6	30.1	29.9	30.1	25.0	25.8	25.0
6a	27.3	27.6	27.6	33.1	33.5	32.9
2-CH_3		21.5	10.5		21.9	9.1
N-CH_3	40.4	37.1	39.0	41.4	37.1	39.5

Die vorstehende Tabelle gibt die ^{13}C-Verschiebungen der für die Zuordnung wichtigen C-Atome im Vergleich mit den entsprechenden N-Methyldecahydrochinolinen an. Dabei wurde zur Erhöhung der Übersichtlichkeit deren Nummerierung analog gewählt. Das einzige C-Atom, dessen Wert genau mit dem der Vergleichssubstanzen übereinstimmen kann, ist erwartungsgemäß C-4; bei C-5 und C-6 sind deutlich die gewöhnlich beobachteten γ- und β-axial Effekte der Substitution in C-6a zu sehen.

Vergleicht man nun die Struktur der erhaltenen Cyclisierungsprodukte *60-62* mit den bei den Vorstufen postulierten Konfigurationen (Seite 60), so stellen sie kein überraschendes Ergebnis dar, da die erhaltene Struktur praktisch schon präformiert war. Am C-11b ergibt sich somit dieselbe Konfiguration wie am C-6a. Auch die Tatsache, daß die Stellung der 2-Methylgruppen (axial oder equatorial) erhalten geblieben ist, zeigt, daß die Cyclisierung als einfache trans-Addition ohne Inversion des Ringes D stattgefunden hat.
Obwohl die Diskussion obiger Ergebnisse anhand der ^{13}C-NMR-Spektren der sauerstofffreien Substanzen geführt wurde, gelten die Aussagen uneingeschränkt auch für die sauerstoffhaltigen, da deren Spektren dasselbe Grundgerüst beweisen.

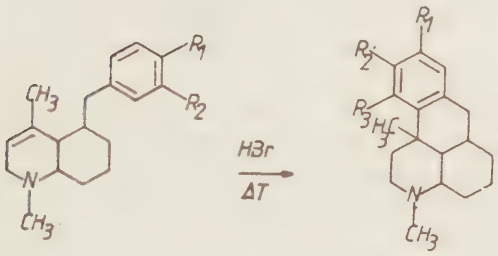
2.9 Cyclisierung der Δ^3-Octahydrochinoline *47a-c*

Die durch Borhydridreduktion und säulenchromatographische Abtrennung gewonnenen Olefine *47a-c* wurden denselben Cyclisierungsbedingungen unterworfen wie die Δ^4-Octahydrochinoline *48-50* . Eigentlich wurde erwartet, daß sie dasselbe Carbeniumion wie diese und deshalb dieselben Cyclisierungsprodukte ergeben sollten.
Das chromatographische Verhalten nach der Cyclisierung war gleich wie bei den vorangegangenen Ringschlüssen, d.h. es entstanden jeweils fast einheitliche Produkte mit niedrigerem Rf-Wert:



Der Beweis für eine erfolgte Cyclisierung konnte wieder ^{1}H-NMR-spektroskopisch erbracht werden. Sowohl das Integrationsverhältnis der aromatischen Protonen zu den aliphatischen als auch ihr Aufspaltungsmuster ließ wiederum eine Interpretation als Ringschlußprodukt zu, wie es bei den vorangegangenen Cyclisierungen eingehend diskutiert wurde. Eindeutig war auch wieder das Singulett

für die 11b-Methylgruppe zu erkennen, so daß eine Cyclisierung in eine andere Stellung ausgeschlossen werden konnte.

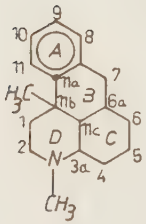


47 71

	R_1	R_2	R_3
a	H	H	H
b	H	OH	H
c	OH	H	H
d	H	H	OH

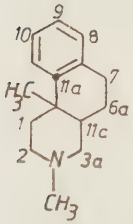
Andererseits zeigten die Spektren im Aufspaltungsmuster der aliphatischen Protonen deutliche Unterschiede zu *60-62* ohne daß dadurch eine eindeutige Aussage getroffen werden könnte. Da eine Strukturisomerie ausgeschlossen war, kam nur noch das Vorliegen einer Stereoisomerie in Frage. Zur Klärung wurden ^{13}C-NMR-Spektren angefertigt. Die Diskussion der Ergebnisse soll im folgenden anhand des Spektrums von *71a* im Vergleich zu dem von *60a* geführt werden:

Zu Vergleichszwecken wurden in die Tabelle noch die Werte von trans-N-Methyldecahydrochinolin *68* [91] und von cis- und trans-3,10b-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,-6,10b-octahydrobenzo[f]isochinolin *67 cis* und *67 trans* eingefügt [119], wobei dafür die Nummerierung aller Substanzen zur Erhöhung der Übersichtlichkeit nach *60 bzw. 71* erfolgte:



cis 60 a

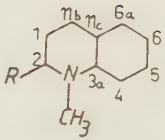
trans 71 a



cis

67

trans



68 *trans*

C-Atom	60 a (cis)	71 a (trans)	67 cis	67 trans	68
1	37,47	36,77	37,57	37,17	25,80
2	53,01	52,62	52,59	51,93	57,94
3a	59,22	61,37	57,37	57,37	69,25
4	29,81	29,96			30,47
5	19,33	23,42			25,87
6	30,11	34,17			26,01
6a	27,32	30,54	22,98	22,50	33,06
7	30,75	36,50	26,90	28,59	
11b	36,96	35,20	35,15	34,76	32,59
11c	49,50	48,80	40,48	40,86	41,54
11b-CH_3	33,59	22,99	30,89	21,24	
N-CH_3	42,36	41,89	46,20	46,04	42,59
7a	135,61	134,04	135,11	135,45	
8	129,10	128,40	129,17	129,22	
9	125,47	125,34	125,80	125,46	
10	124,92	125,34	125,80	125,46	
11	124,92	123,74	125,13	124,06	
11a	141,13	146,12	142,91	147,17	

Die Anzahl der sp^2-Kohlenstoffe und deren Multiplizität bestätigt zuerst einmal die eingetretene Cyclisierung. Es fällt dabei auf, daß der quartäre Kohlenstoff 11a um 5 ppm stärker entschirmt ist als bei ***60a***. Aufgrund bereits früher erörterter Überlegungen (Seite 65) deutet dies auf eine trans-Konfiguration hin. Die auffallendste Veränderung ergibt sich in der Lage der angulären Methylgruppe:
Zu ihrer Bestimmung wurde selektiv entkoppelt, da aufgrund der räumlichen Nähe eines weiteren Signals das Quartett im offresonance nicht leicht zu identifizieren war. Dann erscheint für die Methylgruppe ein Singulett, das die Zuordnung für das Signal bestätigt. Der gefundene Wert von 22,99 ppm macht eine trans-Konfiguration in der Ringverknüpfung B/D wahrscheinlich. Trotzdem sollte eine cis-Konfiguration in fixierter Konformation B (Seite 84) nicht von vornherein ausgeschlossen werden. Dabei müßten allerdings die Ringe C/D ebenfalls cis-verknüpft sein, mit axialer Substitution am Ring D in 11c. Dies kann aufgrund des Wertes für C-1 ausgeschlossen werden, der bei dieser Substitution um 3-4 ppm niedriger liegen müßte (γax), ebenso wie C-5 sich gegenüber dem Wert in ***60a*** nicht verändern dürfte. Damit liegen die Ringe B/D eindeutig in trans-Konfiguration vor. Weiterhin läßt sich eine axiale Substitution an Ring D in 3a ausschließen, weil dann ein ausgeprägt abschirmender Effekt auf C-2 zu erwarten wäre. Dadurch ist die trans-Verknüpfung der Ringe C und D sichergestellt.

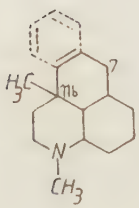
Die Ringverknüpfung B/C läßt sich an charakteristischen Änderungen der Werte für C-5, C-6, C-6a und C-7 gegenüber der cis-Verknüpfung in ***60a*** erkennen. Die Tatsache, daß alle bei tieferem Feld absorbieren, läßt sich nur durch einen Wechsel von axialer Substitution zu equatorialer an C-6a erklären, wie er bei einer trans-Konfiguration vorliegt.

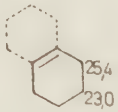
Die Verbindungen *71a-d* liegen demzufolge in einer all-trans-Konfiguration vor.(Abb.)

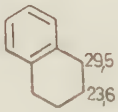
(3a, 6a, 11b, 11c)

SSSS/RRRR

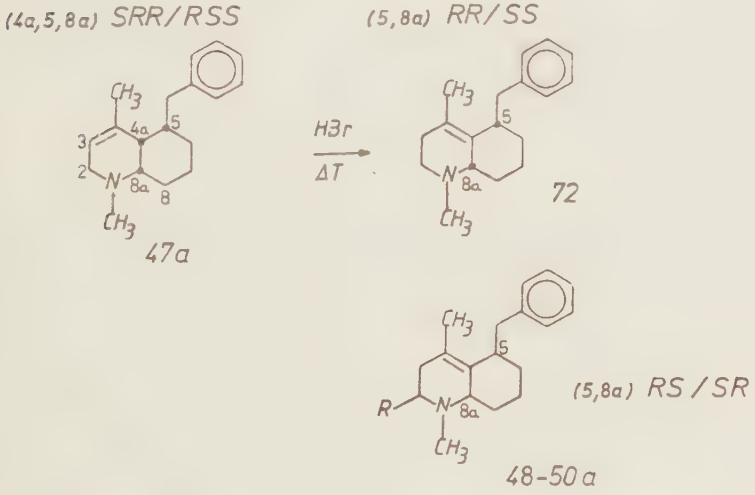
Die ^{13}C-NMR-Werte für C-4 und C-5 stimmen somit gut mit denjenigen der Decahydrochinoline überein, während bei C-6 gut ein ß-equatorialer Effekt (+8,1 ppm) zu beobachten ist. Berechnet man nach Literatur 98) die ^{13}C-Werte unter Ersatz des aromatischen Ringes durch eine Doppelbindung, so ergeben sich durchgehend gute Korrelationen mit den gefundenen Werten, mit Ausnahme der C-Atome 7 und 11b, bei denen diese Vereinfachung nicht statthaft ist wie ein Vergleich zwischen Tetralin und Cyclohexen zeigt.







Nach der Nomenklatur von Cahn-Ingold-Prelog ergibt sich somit für die vier asymmetrischen Zentren 3a, 6a, 11b, 11c ein mögliches Enantiomerenpaar SSSS/RRRR. Gegenüber den Vorstufen (Seite 50) hat somit eine Isomerisierung am C-11c stattgefunden, da für diese ein Enantiomerenpaar SSR/RRS festgestellt worden war. Dies erscheint plausibel: Unter den Bedingungen der Cyclisierung finden bei monotertiären Olefinen leicht Doppelbindungswanderungen statt, wie in unserem Arbeitskreis beobachtet worden ist. Es ist also durchaus möglich, daß die Ausgangsolefine unter Aufhebung des asymmetrischen Zentrums am C-4a zu den Olefinen *72* isomerisieren, bevor eine Cyclisierung erfolgt:



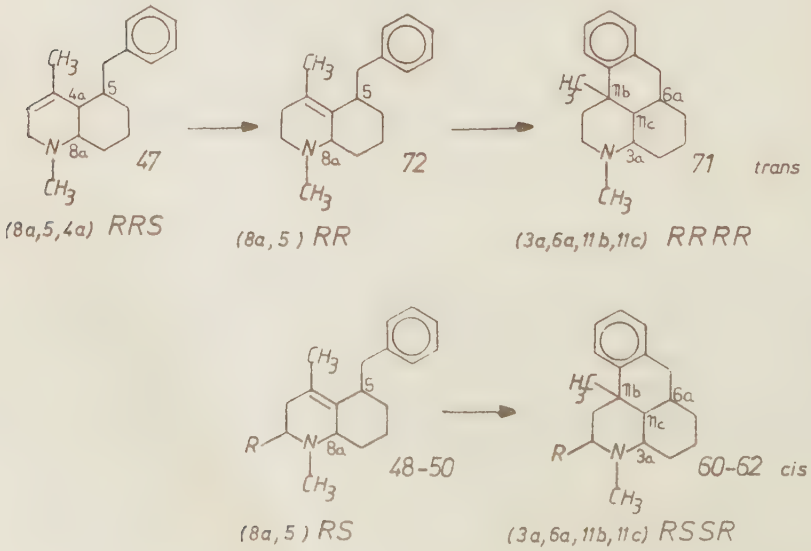
Die Olefine *72* sind aber nicht identisch mit den bei der Borhydridreduktion erhaltenen Olefinen *48-50* , bei deren Cyclisierung cis-Ringschlußprodukte erhalten wurden. Bei diesen nämlich besitzt das C-Atom 5 immer die entgegengesetzte Konfiguration von C-6a,(axialer Benzylrest), während bei *72* diegleiche Konfiguration (equatorialer Benzylrest) vorliegt. Bei dieser

Konstellation zeigt sich am Modell ein trans-Ringschluß bevorzugt, der am C-11b zur gleichen Konfiguration führt, wie sie am C-6a bereits auch in der Vorstufe vorliegt. (Seite 50) Die Übereinstimmung der Konfiguration an diesen beiden C-Atomen war auch bei der Cyclisierung zu den cis-Verbindungen festgestellt worden. Die Ausbildung der trans-Ringverknüpfung der Ringe C/D könnte thermodynamisch begünstigt sein.

Obwohl also bei der Cyclisierung der Olefine *47* und *48-50* verschiedene Stereoisomere auftraten, lassen sich bei der Ringschlußreaktion folgende Gemeinsamkeiten feststellen:

1) Aus dem Octahydrochinolin entsteht ein trans-Decahydrochinolingerüst.
2) Das zweite durch den Ringschluß gebildete Isomeriezentrum (11b) erhält dieselbe Konfiguration wie sie am C-5 der Vorstufe vorliegt.

Zur besseren Übersichtlichkeit wird im folgenden Formelbild nur ein Enantiomeres aufgeführt.



3.Zusammenfassung:

In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese des tetracyclischen Ringsystems **60-62** und **71** beschrieben, die durch eine intramolekulare Aromatenalkylierung der Octahydrochinoline **48-50** und **47** erfolgte.

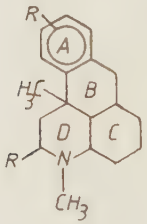
Bei den einzelnen Stufen des auf Seite 99 abgebildeten Syntheseweges sind folgende Ergebnisse gefunden worden:

1) Für die Ausgangsverbindung **9b** wurden aufgrund einer nicht brauchbaren Literaturvorschrift zwei neue Synthesen erarbeitet. (Seite 8 f, 15 und 17)
2) Die Tetrahydrochinolinone **9b** und **9c** wurden in einer Grignardreaktion mit verschieden substituierten Benzylchloriden zu den tertiären Alkoholen **32-33** umgesetzt. Dabei gelang auch die Darstellung des 3,4-Dimethoxybenzylmagnesiumchlorids in befriedigender Ausbeute. (Seite 23 f)
   Die Kondensation der Ausgangsketone mit Wittig- oder Horner-Wadsworth-Reagenzien war nicht möglich.
3) Die Entfernung der alkoholischen Hydroxylgruppe gelang in einer Eintopfreaktion durch Dehydratisierung mit konz. Schwefelsäure in Eisessig und anschließender Hydrierung mit Palladium/Kohle.(Seite 35)
4) Bei der Borhydridreduktion der 2-Methyltetrahydrochinoliniumiodide **41** entstanden diastereomere Octahydrochinoline **49** und **50** , die bei allen Derivaten säulenchromatographisch getrennt und einzeln analysiert wurden.(Seite 54 f)
   Die Borhydridreduktion der 2-unsubstituierten Tetrahydrochinoliniumiodide **40** führte zu den strukturisomeren Octahydrochinolinen **47** und **48** , die ebenfalls isoliert und einzeln charakterisiert wurden.(Seite 43 f)
   Die Struktur der einzelnen Fraktionen wurde exemplarisch durch ^{13}C-NMR-Spektren abgesichert und in ihrer Stereochemie aufgeklärt. Dabei ergaben sich

Hinweise für eine Stereoselektivität der Borhydridreduktion bezüglich des Verhältnisses der Konfigurationen am C-5 und C-8a. (Seiten 48, 52, 58-60)

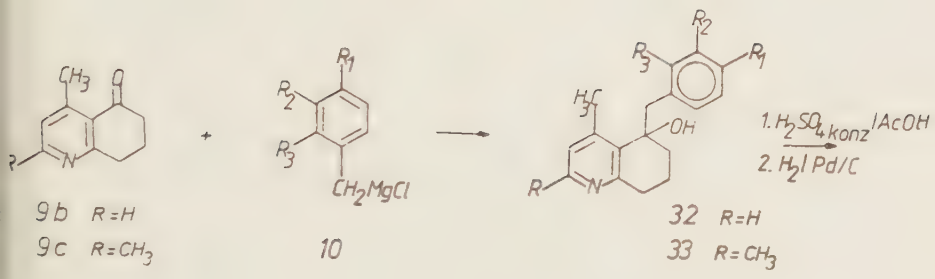
5) Die Cyclisierung der Δ^4-Octahydrochinoline *48-50* ergab in sehr hohen Ausbeuten die tetracyclischen Verbindungen *60-62* .(Seite 63f)
Auch die Δ^3-Olefine *47* ließen sich zu demselben Ringsystem *71* cyclisieren.(Seite 90 f)

6) Die Stereochemie der Octahydrochinoline *47-50* und aller Endprodukte *60-62* und *71* wurde durch ^{13}C-NMR-Spektroskopie vollständig aufgeklärt, indem alle C-Atome zugeordnet werden konnten.
Demnach sind in den Verbindungen *60-62* die Ringe B/D und B/C cis-verknüpft, die Ringe D/C trans.
Bei *71* handelt es sich dagegen um eine all-trans Verbindung (Seite 81 f, 93). Damit konnte gezeigt werden, daß die Stereochemie des durch die Cyclisierung neu gebildeten Ringes (8) durch die Lage der Doppelbindung in der Vorstufe beeinflußt wird.
Weitere Untersuchungen im Anschluß an diese Arbeit sollen zeigen, ob sich hieraus ein allgemein gültiges Prinzip ableiten läßt.



60-62

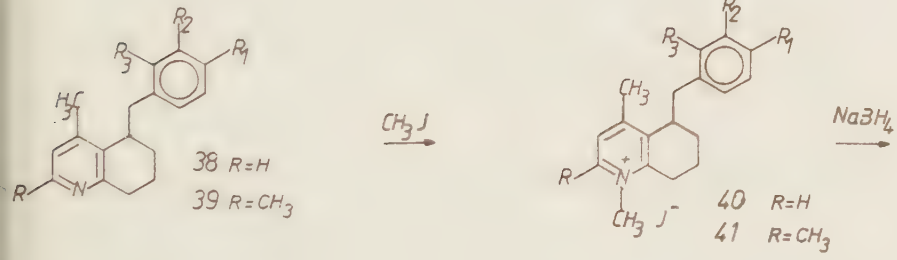
71



9b R=H
9c R=CH_3

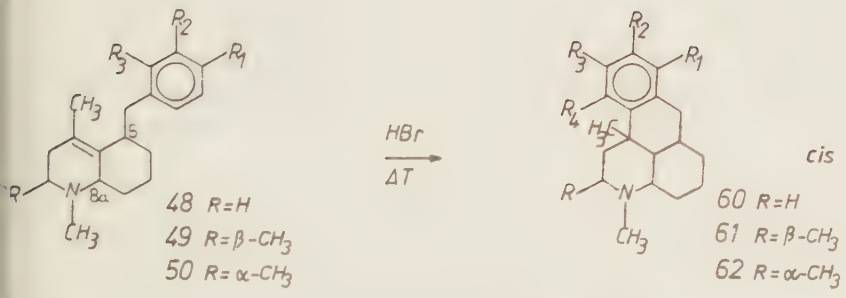
10

32 R=H
33 R=CH_3



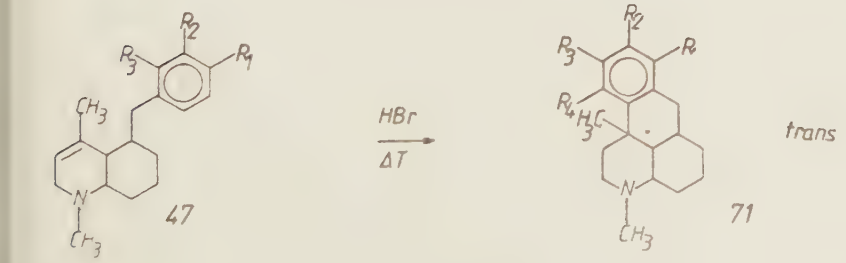
38 R=H
39 R=CH_3

40 R=H
41 R=CH_3



48 R=H
49 R=β-CH_3
50 R=α-CH_3

cis
60 R=H
61 R=β-CH_3
62 R=α-CH_3



47

trans
71

4. Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät nach Tottoli (Firma Büchi) ermittelt und sind unkorrigiert.

IR-Spektren:

Die IR-Spektren wurden als KBr-Pressling oder als Dünnfilm zwischen NaCl-Platten mit dem Gerät Beckmann Acculab 6 aufgenommen.

^{1}H-NMR-Spektren:

Die Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen:

Varian, Darmstadt T-60 60 MHz
Varian, Darmstadt Ew 360 A 60 MHz
Bruker-Spektrospin WP 80 80 MHz (Firma Bruker, Karlsruhe)
Die angegebenen Zahlenwerte beziehen sich auf die δ-Skala mit Tetramethylsilan als innerem Standard (δ=0,00).
Das Lösungsmittel ist bei den jeweiligen Substanzen angegeben.

^{13}C-NMR-Spektren:

Mit dem Bruker-Spektrospin WP-80 wurden ebenfalls die ^{13}C-NMR-Spektren bei einer Anregungsfrequenz von 20 MHz aufgenommen. Innerer Standard war TMS (δ =0,00)

Massenspektren:

Die Spektren wurden mit dem Varian CH 7- Gerät bei 70 eV und 100 mA aufgenommen.

CHN-Analysen:

CHN-Rapid, Fa.Heraeus, Hanau

Dünnschichtchromatographie:

Verwendet wurden Aluminiumfolien der Fa. Riedel de Haen Kieselgel SI 245 10x5.
Die Detektion erfolgte durch Betrachten unter UV 260 (Löschung), UV 360 (Fluorescenz) und bei allen stickstoffhaltigen Substanzen durch Besprühen mit Dragendorffs Reagenz.
Die verwendeten Fließmittel sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Säulenchromatographie:

Die zur Chromatographie verwendeten Säulen sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt. Als Träger wurde Kieselgel 100, 0,063-200 mm Korngröße, Fa. Merck benützt.

Tabelle 1

Säule Nr.	Länge	Durchmesser	Sorbensmenge	aufgetragene Substanzmenge b
1	18 cm	1,5 cm	16 g	200 mg
2	38 cm	1,3 cm	27 g	500 mg
3	90 cm	2,5 cm	170 g	2200 mg

Tabelle 2

Fließmittel Nr.	Komponenten und mengenmäßige Zusammensetzung	
1	Ethylacetat	
2	$CHCl_3/CH_3OH$	19 + 1
3	$CHCl_3/CH_3OH/6N\text{-}NH_3$	19 + 1 + 0,1
4	"	18,5+ 1,5 + 0,1
5	"	16 + 2 + 0,15
6	"	18 + 2 + 0,2
7	"	17 + 3 + 0,3
8	"	950 + 50 + 0,5
9	"	900 + 100 + 10

1) 2-Butin-1-ol[35)29]

a) Bereitung der $LiNH_2$-Suspension:

In einem 4l-Dreihalskolben, versehen mit einem mechanischen Rührer und Kühlung durch Trockeneis/Aceton, werden zu 2,8l flüssigem Ammoniak sehr kleine Stückchen Lithium gegeben. Sobald die auftretende blaue Farbe beständig ist (nach etwa 0,1g Lithium) werden 0,4g $Fe(NO_3)_3$ hinzugefügt. Anschließend werden unter Rühren 4 val Lithium (27,8g), in kleine Stückchen geschnitten, zugegeben. (Dauer etwa 60 min.). Ist nach 90 Minuten die blaue Farbe noch nicht verschwunden, können weitere 0,4g $Fe(NO_3)_3$ zugegeben werden. Die fertige Suspension ist rein weiß.

b) Zu dieser Suspension werden in 25 Minuten unter heftigem Rühren 112,1g frisch destilliertes Propinol (2 mol) zugetropft. Die Suspension wird dabei sehr dünn. Anschliessend wird der Tropftrichter mit einem Gaseinleitungsrohrstück, das bis unter den Flüssigkeitsspiegel reicht, versehen,* und 283,8g Methyliodid (2 mol) unter fortgesetztem Rühren zugetropft (35-40 min). Gleichzeitig wird ein schwacher Stickstoffstrom durch den Kolben geleitet. 5 Minuten nach Beendigung der Zugabe (der Stickstoffstrom wurde auch eingestellt)beendet man das Rühren und läßt den Ammoniak bei Raumtemperatur entweichen.(Zur Beschleunigung kann auch mit einem lauwarmen Wasserbad vorsichtig erwärmt werden)

Der feste Rückstand wird mit 1 Liter Eiswasser versetzt und die entstandene Lösung kontinuierlich mit Ether extrahiert(40 Stunden). Danach wird der Ether über $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Abfiltrieren wird der größte Teil des Ethers bei Normaldruck abdestilliert und anschließend im Wasserstrahlvakuum vorsichtig destilliert. Dabei wird die Vorlage mit Eiswasser gekühlt.

*[illegible]

Ausbeute: 108g (77,8 % d.Th.) Lit: Ausbeute: 76-82%

Kp_{17}: 45°C Kp_{15}: 46°C

n_D^{20} = 1,4526 n_D^{20} = 1,4535

C_4H_6O MG 70,1

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 1,87 (3H, t, J=2,5 Hz, $-CH_3$)
3,48 (1H, s, -OH)
4,27 (2H, q, J=2,5 Hz, $-CH_2-$)

Die Substanz färbt sich beim Stehen leicht gelblich.

2) 2-Butin-1-,1-tos,lat *30*

Zu einer Mischung von 1,5 mol p-Toluolsulfonsäurechlorid (285g), 1,2 mol 2-Butin-1-ol *29* (84g) und 1l Ether werden 420 g frisch gepulvertes Kaliumhydroxid unter heftigem Rühren und Kühlung auf -5° - 0°C gegeben. (Zugabedauer 30 Minuten, Anschließend wird noch 1,5 Stunden bei Kühlung auf 0°C weitergerührt. Dann wird die Mischung in 1 Liter Eiswasser gegossen und nach starkem Schütteln die obere Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit [illegible] getrocknet und danach abdestilliert. Der Rückstand wird [illegible] fraktionierend umkristallisiert aus [illegible].

Ausbeute: 238 g (88,4 %) Lit[33]: 60,8 %
Fp: 49°C Fp: 49,5°C

$C_{11}H_{12}O_3$ MG 224,3

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 7,37 und 7,85 (2d, J= 8 Hz, jeweils 2H, aromat. AA', BB'System), 4.68 (q, J= 2,5 Hz, 2H, $-CH_2-$), 2.5 (s, 3H, CH_3-Aromat), 1.88 (t, J= 2,5 Hz, 3H, $H_3C-C\equiv$)

3) Additionsverbindung aus 2-Butin-1yl-tosylat *30* und Hexamethylentetramin:[33] ***30a***

Eine Mischung von 238g *30* (Rohprodukt) und 148g Hexamethylentetramin in 700 ml Chloroform wird 2 Stunden rückflußgekocht. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und erst mit Chloroform und dann mit Ether nachgewaschen.

Ausbeute: 368,8g (95,4% d. Th.) Lit?[33] 96%
Fp: 182 °C 184 °C
$C_{17}H_{18}O_3N_4S$ MG 364

4) 1-Amino-2-butin-(hydrochlorid)[33] 27

Für die Zersetzung der Additionsverbindung 30a wird das Rohprodukt eingesetzt.

In einem 1l Dreihalskolben mit Gaseinleitungsrohr und aufgesetzter Destillationsbrücke werden 163,8g (0,45 mol) Additionsprodukt mit einer wässrig-alkoholischen Salzsäuremischung aus 143 ml konz. Salzsäure und 350 ml 95% Ethanol versetzt. Man erwärmt anschließend vorsichtig unter Stickstoffbegasung auf 60 °C. Es entsteht zuerst eine klare Lösung, dann aber fällt nach Beginn der Reaktion Ammoniumchlorid aus. Man destilliert kontinuierlich unter sehr leichtem Vakuum das gebildete Acetal[+] ab und gibt noch zweimal eine neue Menge an Salzsäuregemisch (45 ml konz. Salzsäure und 115 ml Ethanol) zu. Wenn kein weiteres Ammoniumchlorid mehr gebildet wird (nach etwa 3 Stunden) wird schließlich nach Abfiltrieren des Niederschlags der Alkohol und der größere Teil der Salzsäure abdestilliert bis zu einem Restvolumen von etwa 200 ml. Man alkalisiert nun unter Eiskühlung mit 6N Natronlauge und extrahiert danach 24 Stunden kontinuierlich mit Ether. Dabei ist auf eine möglichst geringe Temperaturbelastung der Etherphase zu achten.

Nach dem Abkühlen wird in die etherische Lösung HCl-Gas eingeleitet (unter Eiskühlung) und das Hydrochlorid ausgefällt.

Nach dem Abfiltrieren sollte unbedingt auf Vollständigkeit der Fällung durch erneutes Einleiten geprüft werden.
Der ausgefallene Niederschlag kann durch Lösen in Ethanol und erneutes Ausfällen mit Ether gereinigt werden.

(+Diethylformacetal)

Ausbeute: 32 g (67 %) Lit: 33% d. Th.[33]
Fp (Zers.): etwa 210 °C 215 °C
C_4H_8NCl MG 105,5

5) 3-(2-Butin-1-ylamino)-2-cyclohexen-1-on [26]

Zu einer Natriumalkoholatlösung aus 2,6g Natrium (0,113 mol) in 70 ml Methanol werden 12g 1-Amino-2-butin- Hydrochlorid [27] (0,113 mol) gegeben und 15 Minuten gerührt. Dann wird vom ausgefallenen Natriumchlorid abgesaugt und mit Methanol nachgespült. Anschließend werden zu der methanolischen Lösung des Amins 12,5g Dihydroresorcin(0,111 mol) gegeben, 1,5 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend noch 1 Stunde bei 80 °C unter Rückfluß gerührt. Danach wird der Methylalkohol am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit wenig Essigsäureethylester versetzt. Die Substanz kristallisiert in gelben Nadeln.

Ausbeute: 14,5g (80% d. Th.)
Fp : 116-120 °C (Rohprodukt)
Fp : 121-124 °C (Ethylacetat)
gelbe Nadeln

$C_{10}H_{13}NO$ MG 163,22
Ber.: C 73,59% H 8,03% N 8,58%
Gef.: C 73,39% H 8,08% N 8,62%

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 5.00 (breit, 1H, ergibt D_2O-Austausch, NH) 5,20 (s, 1H, vinyl-H), 3.83 (angenähertes Sextett, 2H, J= 2,5 Hz, $HN-CH_2-C\equiv$), 2.60-1.73 (m, insgesamt 9H, 3 mal $-CH_2-$ und $-CH_3$), 1.83 (t, 3H, J= 2,5 Hz, $\equiv C-CH_3$)

6) 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-on *9b*

1) Aus 3-(2-Butin-1-ylamino)-2-cyclohexen-1-on *26*

14,5 g 3-(2-Butin-1-ylamino)-2-cyclohexen-1-on *26* werden im Rundkolben mit aufgesetztem Luftkühler 16 Stunden lang auf 210 °C erhitzt.
Anschließend wird im Ölpumpenvakuum destilliert.

Ausbeute: 4,3g leicht braunes Öl (30% d. Th.)
Kp_1: 82 °C
n_D^{23} = 1,5558

2) Aus 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin *31*

In einem 2l Rundkolben werden 6g 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin *31* mit 180 ml t-Butanol, 30 ml Wasser und 26,5g $MgSO_4$ versetzt. Nun wird unter Rühren (Magnetrührer) eine Lösung von 17,3g $KMnO_4$ (p.a.) in 675 ml Wasser zugetropft. Es wird bei Raumtemperatur 5 Stunden gerührt. Danach wird der ausgefallene Braunstein abgenutscht und mit etwas Ethanol und Chloroform nachgewaschen. Das Filtrat wird 4 mal mit 200 ml Chloroform ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über K_2CO_3 getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein dunkelbraunes, zähes Rohprodukt (4,6g).
Es wurden vier solche Ansätze vereinigt und destilliert:

Ausbeute: 14,2g farbloses Öl (54% d. Th.)
Kp_{16}: 133-135 °C
n_D^{28} = 1,5554
Rf = 0.76 (Fl 2)

Eine säulenchromatographisch gereinigte und danach destillierte Probe zeigte n_D^{21} = 1,5616

IR-Spektrum:

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 8.47 (d, 1H, J= 5 Hz, α-Pyridin-H)
7.07 (d,1H, J= 5 Hz, β-Pyridin-H)
3.13 (t, 2H, J= 6 Hz, H-8)
2.83-2.53 (m, insgesamt 5H, darunter bei
2.63 s, entspricht H-6 und $-CH_3$)
2.16 (m,2H, H-7)

^{13}C-Spektrum in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	δ ppm	Aufspaltung im off-reson.	berechnet	Zuordnung
1	198,65	s	199,35[x]	C-5
2	163,75	s	167,05	C-8a
3	150,82	d	149,1	C-2
4	149,64	s	151,85	C-4
5	126,31	s	130,0	C-4a
6	124,95	d	124,45	C-3
7	39,65	t	39,4	C-6
8	32,96	t	32,7	C-8
9	21,72	q	20,6	CH_3
10	20,84	t	23,45[x]	C-7

[x]Werte des α-Tetralons

Massenspektrum: Molekülpeak M^+ bei m/e=161

$C_{10}H_{11}NO$ MG 161,2

Hydrochlorid: $C_{10}H_{12}NClO$ MG 197,7 Fp.: 170-171° C

Ber.: C 60,76% H 6,12% N 7,09%

Gef.: C 60,54% H 6,12% N 7,17%

2,4-Dinitrophenylhydrazon: $C_{16}H_{15}N_5O_4$ MG 341,33
Fp: 215 °C (Ethanol)

Ber.: C 56,30% H 4,43% N 20,52%

Gef.: C 56,27% H 4,73% N 20,27%

7) 2,4-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-5-on: *9c*

a) Aus 3-Amino-2-cyclohexen-1-on *11* und Acetylaceton *19a*

44,4g (0,4 mol) 3-Aminocyclohexen-1-on und 80g (0,8 mol) Acetylaceton werden im Ölbad in einem Rundkolben mit kurzem Luftkühler erhitzt. Die Badtemperatur wird 1 Stunde bei 70 °C gehalten, dann innerhalb von 60 Minuten auf 150 °C gesteigert und schließlich 9 Stunden bei 160-170 °C belassen. Anschließend wird fraktioniert destilliert. Die Substanz erstarrt im Kühler.

Ausbeute: 17,4g (25% d. Th.) Lit: 32,5% d. Th. [45]
Fp: 52-55°C 60-62°C
Kp_{17}: 135-145 °C Kp_2: 93-94°C

b) Aus Dihydroresorcin und 4-Amino-3-buten-2-on *23b*

In einem Destillationkolben mit absteigenem Kühler werden 11.1g (0,1 mol) Dihydroresorcin und 9,9g (0,1 mol) 4-Amino-3-buten-2-on 16 Stunden auf 120 °C erhitzt. Anschließend wird destilliert. Die Substanz erstarrt ebenfalls im Kühler.

Ausbeute: 8,7g (50% d. Th.) Lit: 60% (d. Th.) [26]
Fp: 62 °C 63-64°C (Petrolether)
Kp_{16}: 140-142°C

8) Verätherung der phenolischen Ausgangsstoffe mit Dimethylsulfat [125] zu 3-Methoxybenzoesäure, 2-Methoxybenzaldehyd und 3,4-Dimethoxybenzaldehyd

3-Methoxybenzoesäure:

123.5g (0,9 mol) m-Hydroxybenzoesäure werden mit einer Lösung von 126g (2,25 mol) Kaliumhydroxid in 1,15 l Wasser versetzt. Unter Rühren und Kühlen werden 113g (0,9 mol) Dimethylsulfat so zugetropft, daß die Innentemperatur 30 °C nicht überschreitet. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird die alkalische Lösung zunächst mit Ether gewaschen, dann mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und nach dem Abtrennen der organischen Phase noch dreimal mit Ether extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Ethers im Rotationsverdampfer wird das ausgefallene Produkt 15 Stunden bei 50 °C über Phosphorpentoxid im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 125,4g (92,3% d. Th.)
Fp: 102-105°C (Ether/Wasser) Lit: Fp: 110°C
MG 152,1 (Beil. 10,II,80)

Die Verätherung von Salicylaldehyd und Vanillin erfolgte analog der obigen Vorschrift; die Substanzen werden dabei ohne Ansäuern aus dem alkalischen Milieu extrahiert:

2-Methoxybenzaldehyd:

122g (1 mol) Salicylaldehyd
70g (1,25 mol) Kaliumhydroxid in 630 ml Wasser
126.1g Dimethylsulfat (= 95 ml)

Ausbeute: 75g (55% d. Th.)
MG 136,15
Kp_{17}: 112°C Lit: Kp_{20} 122°C
(Beil. 8, II, S 40)

3,4-Dimethoxybenzaldehyd (Veratrumaldehyd)

196g (1,29 mol) Vanillin
91g (1,625 mol) Kalilauge in 820 ml Wasser
164g (1,3 mol) Dimethylsulfat (= 123 ml)
Es wird von Anfang an auf dem siedenden Wasserbad gearbeitet.

Ausbeute: 164,1g (76,5% d. Th.) Lit: 70%
MG 166,2
Fp: 44-45°C Fp: 46°C
$Kp_{0,5}$: 105°C Kp_{5}: 153°C
(Organikum S. 224)

9) 3-Methoxybenzoesäureethylester:

131,2g (0,86 mol) 3-Methoxybenzoesäure werden mit 200g Ethanol (4,36 mol) und 17,5g (0,18) konz. Schwefelsäure 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die dunkle Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeengt, der Rückstand in 0,5 Liter Eiswasser gegeben, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 100 ml 3%-iger Natronlauge und Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird destilliert.

Ausbeute: 95g (62%)
Kp_{18}: 128-130°C
$n_D^{23,5}$: 1,5164

Lit.: Kp_{10}: 124°C
n_D^{20}: 1,5161
(Beil.10,III, S 256)

10) 3-Methoxybenzylalkohol:

Zur Suspension von 6,4g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml absolutem Ether läßt man unter Rühren die Lösung von 45,8 g (0,26 mol) 3-Methoxybenzoesäureester in 50 ml abs. Ether so zutropfen, daß das Gemisch schwach siedet. Nach Beendigung erwärmt man noch 1 Stunde auf Rückflußtemperatur und zersetzt daraufhin unter Eiskühlung tropfenweise mit Wasser. Nach Auflösen des Niederschlags durch Zugabe von 220 ml 5%-iger Schwefelsäure wird die wäßrige Phase mehrmals ausgeethert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und anschließend destilliert.

Ausbeute: 31,7g (90,3% d.Th.)
Kp_{20}: 135°C
n_D^{23}: 1,5426

Lit.: Kp_{12}: 125°C
(Beil. 6,III,4545)

11) Methoxy-substituierte Benzylalkohole durch Reduktion der Benzaldehyde mit Natriumborhydrid:

4-Methoxybenzylalkohol:

Zu einer Lösung von 30,5g (0,225 mol) p-Anisaldehyd in 120 ml Methanol werden 4,3g (0,115 mol) Natriumborhydrid in 22 ml 50%-igem Methanol gelöst zugetropft. Das Reaktionsgemisch zeigt eine deutliche Erwärmung und schäumt stark. Nach 30 minütigem Rühren (Magnetrührer) wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt und 2x ausgeethert. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird destilliert.

Ausbeute: 28,1g (90,6% d.Th.)
MG 138

Kp_{12}: 132°C Lit.: Kp_{12}: 136°C

n_D^{24}: 1,5432 n_D^{25}: 1,5420
(Beil. 6,III,4547)

Die Substanz erstarrt sofort, wenn man sie in Eis stellt.

2-Methoxybenzylalkohol:

75g (0,55 mol) o-Anisaldehyd in 295 ml Methanol
10,5g (0,28 mol) $NaBH_4$ in 55 ml Methanol (50%)

Ausbeute: 70g (92,2% d.Th.)
Kp_{18}: 123°C Lit.: Kp_{12}: 120-122°c
(Beil.: 6, III, S.4538)

3,4-Dimethoxybenzylalkohol:

Zu einer Lösung von 99,7g (0,6 mol) Dimethoxybenzaldehyd in 600 ml Methanol werden 14g (0,34 mol) Natriumborhydrid in 100 ml 50%-igem Methanol zugetropft. Die gelbliche Lösung wird dabei sehr warm und schäumt stark; im Laufe der Reaktionszeit wird die Lösung heller und bleibt klar. Nach 3 Stunden wird das überschüssige Methanol abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt, 5 mal ausgeäthert und über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird destilliert.

Ausbeute: 86g (85,2% d. Th.)
$Kp_{1,2}$: 142°C Lit: Kp_{14}: 169-172°C
(Beil.: 6, III, S. 6324)

12) Herstellung der Benzylchloride:

3,4-Dimethoxybenzylchlorid: *10d*

Zu 33,6g (0,2 mol) Veratrylalkohol, gelöst in 50 ml Toluol, werden unter Eiskühlung 26,2g (0,22 mol) Thionylchlorid in 25 ml Toluol zugetropft und anschließend noch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird im Vakuum die überschüssige Menge an Thionylchlorid und Toluol abgezogen (Badtemperatur nicht über 50°C). Der Rückstand wird mit Ether versetzt, und einmal mit wenig eiskaltem Wasser und verdünnter Na-Hydrogencarbonatlösung (5 %) Salzsäure-frei gewaschen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird destilliert.

Ausbeute: 27,8g (75% d. Th.)
$Kp_{0,3}$: 114°C Lit: Kp_1: 103°C (Organikum S. 362)
Die Substanz erstarrt beim Stehen.
Fp: 49°C Lit: Fp: 50°C

3-Methoxybenzylchlorid: *10c*

25g (0,18 mol) Alkohol
21,8g (0,183 mol) Thionylchlorid

Ausbeute: 25,9g (91,6% d. Th.)
Kp_{16}: 102-104°C Lit: Kp_{10}: 112-115°C (Beil.: 6, II, 1319)
n_D^{22} = 1,5427

2-Methoxybenzylchlorid: *10e*

25g (0,18 mol) Alkohol
22,6g (0,19) Thionylchlorid

Ausbeute: 22g (77,5% d. Th.)
Kp_{15}: 102°C

Lit: Kp_{10}: 104-105°C
(Beil.: 6, III, S.1267)

4-Methoxybenzylchlorid: *10b*

50g (0,36 mol) Alkohol
47,6g (0,40 mol) Thionylchlorid

Ausbeute: 46,5g (82% d. Th.)
Kp_{19}: 113°C

Lit: Kp_{18}: 117°C
n_D^{20} = 1,5491
(Beil.: 6, III, S.1378)

13 Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Alkohole *32 und 33 a,c,e*

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rückflußkühler mit Calciumchloridrohr und mechanischem Rührer werden 0,9g (0,037 mol) Magnesiumspäne mit 10ml absolutem Ether übergossen und anschließend einige Tropfen des Benzylchlorids (0,037 mol) unter Rühren zugegeben. Wenn durch leichtes Erwärmen die Reaktion angesprungen ist(der Ether trübt sich und siedet) wird der Rest des Halogenids mit 50 ml Ether verdünnt und unter weiterem Rühren so zugetropft, daß der Ether konstant siedet. Gegen Ende der Zugabe wird auf dem Wasserbad noch etwa 15 Minuten erhitzt, bis nahezu alles Magnesium gelöst ist.

Zu dieser bläulich gefärbten Grignard-Reagenz-Lösung wird nach dem Verdünnen mit 75 ml Ether eine Lösung von 0,025 mol Keton **9b** oder **9c** (4,0 bzw. 4,3 g) in 30 ml Ether unter Rühren zugetropft. Dabei entsteht an der Eintropfstelle eine rötlich-braune Fällung, die sofort wieder entfärbt wird. Bleibt diese Färbung aus, wird das Zutropfen beendet und die cremefarbene bis weiße, zähe Suspension noch 30 Minuten unter Rühren auf dem Wasserbad erwärmt (eventuell noch etwas Ether zugeben).

Nach dem Abkühlen wird unter Eiskühlung mit Eiswasser und 2N Salzsäure hydrolysiert, bis sich der Niederschlag aufgelöst hat. Nach zweimaligem Waschen mit Ether wird die saure Lösung mit 6 N Ammoniak auf etwa pH 9 gebracht und der ausgefallene Alkohol **32** oder **33** durch dreimaliges Ausschütteln mit Chloroform extrahiert. Anschließend wird mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird mit <u>wenig</u> Ethanol versetzt, erhitzt und zum Kristallisieren über Nacht im Kühlschrank aufgestellt. (Ausnahme **32,33c**)

Die Alkohole **32** und **33** besitzen wie erwartet im Dünnschichtchromatogramm niedrigere rf-Werte als die Ausgangsketone **9b** o. **9c** , zeigen eine intensive Fluoreszenzlöschung und lassen sich mit Dragendorff's Reagenz gut detektieren.

Fl 2

Fl. 1

4-Methyl-5-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol 32a

Hier fiel nach Hydrolyse mit 2N HCl/Eis ein Teil als Hydrochlorid aus. Es empfiehlt sich trotzdem, den Ansatz gesamt zu alkalisieren und die Base zu isolieren.

Ausbeute: 4,0 g (63,6% d. Th.)
Fp: 160-163°C (Ethanol)

weiße, sternförmige Kristalle
DC: Rf = 0,35 (Fl. 1)
= 0,42 (FL. 2)

$C_{17}H_{19}NO$ MG 253,35
Ber.: C 80,59% H 7,56% N 5,53%
Gef.: C 80,63% H 7,63% N 5,55%

IR-Spektrum: 3150 cm^{-1} (breit, stark assoz.-OH)
^{1}H-Spektrum in $CDCl_3$:
δ (ppm) = 8,27 (d, J= 5Hz, 1H, α-Pyridinproton),
7,37 (s, 5H, aromatische Protonen),
7.03 (d, J= 5 Hz, 1H, β-Pyridinproton) 3.36 (d, J= [illegible] Hz, 1H, 1Benzylproton), 3.03 (d, J= 14 Hz, u. überlagertes t, 1 Benzylproton, H-8)
2,77 (s, 3H, $-CH_3$)
2,25 (s, 1H, -OH, ergibt D_2O Austausch)
2,17 - 1,5 (m, 4H, H-6/7)
in C_6-DMSO:
8,07 (d, J= 5 Hz, 1H, α-Pyridinproton)
7.13 (s, 5 H, aromatische Protonen)
6.90 (d, J= 5 Hz, 1H, β- Pyridinproton)
4.83(s, 1H, -OH, d_2O- Austausch)
3.23- 2.57 (überlagerte Signale, insgesamt 7H, die beiden inneren Signale des AB- Systems bei 3.03 und 2.97 zu erkennen, CH_3-Singulett bei 2.63)
2.00-1.53 (m, 4H, H-6/7)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 253

Fragment bei 235 (H_2O-Abspaltung)

Hydrochlorid: Fp: 235-239°C (Ethanol)

$C_{17}H_{20}ClNO$ MG 289,80

Ber.:	C 70,46%	H 6,96%	N 4,83%
Gef.:	C 70,59%	H 6,98%	N 4,96%

2,4-Dimethyl-5-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol *33a*

Ausbeute: 4,76 g (71,2% d.Th.)

Fp: 119-121°C (Ethanol)

Weiße Plättchen

DC: Rf = 0,42 (Fl. 1)

die Substanz ist schwer in Ether löslich, aber gut in $CHCl_3$

$C_{18}H_{21}NO$ MG 267,37

Ber.:	C 80,86	H 7,92	N 5,24
Gef.:	C 80,40	H 7,75	N 5,05

IR-Spektrum: 3200 cm^{-1} (breit, assoz. -OH)

^{1}H-NMR Spektrum in $cDCl_3$:

δ(ppm)= 7.37 (s, 5H, aromatische Protonen)
6.88 (s, 1H, β-Pyridinproton)
3.36 (d, J= 14 Hz, 1H, 1Benzylproton)
3.00 (d, J= 14 Hz, u. überlagertes t, 3H, 1 Benzylproton u. H-8)
2.72 (s, 3H, 4-CH_3)
2.47 (s, 3H, 2-CH_3)
2.20-1.57 (m, 5H, H-7/8 u. -OH, Integration nach D_2O- Austausch um 1H verm.)

in d_6-DMSO:

δ(ppm)= 7.22 (s, 5H, aromatisch)
6.83 (s, 1H, β -Pyridinproton)
4.78 (s,1H, -OH, ergibt D_2O-Austausch)
3.13-2.60 (überlagerte Signale, 7H, bei 2.62 s für 4-CH_3)
2.33 (s, 3H, 2-CH_3)
2.00-1.50 (m, 4H, H-6/7)

4-Methyl-5-(3-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol *32c*

Verwendete Mengen:
2,0g Magnesiumspäne (0,082 mol)in 25 ml Ether
8,7g m-Methoxybenzylchlorid (0,056 mol) in 30 ml Ether
5,7g Keton *9b* (0,035 mol) in 25 ml Ether
(Bei der Aufarbeitung wird vor dem Ansäuern vom überschüssigen Magnesium dekantiert)

Ausbeute: 8,8g Rohprodukt, DC-nachgewiesenes Ausgangsketon *9b* kann säulenchromatographisch (Säule3)entfernt werden (Elutionsmittel Chloroform)

Ausbeute: 7,8g (87,8% d. Th.) berechnet auf zurückgewonnenes Keton (0,7 g)
gelbes, bis leicht braunes, sehr zähes Öl
Bei kleineren Ansätzen (0,4g Magnesium , 2,2g m-Methoxybenzylchlorid, 0,8g Keton) konnte nahezu quantitativ chromatographisch fast reines Produkt erhalten werden.
DC: Rf = 0,55 (Fl. 2)

$C_{18}H_{21}NO_2$ MG 283,37

IR-Spektrum: 3200 cm^{-1} (breit, -OH assoz.)
^{1}H-NMR-Spektrum in d_6-DMSO:
δ(ppm) = 8,27 (d, J= 5Hz, 1H, α-Pyridinproton)
7.40 - 6.70 (m, 5H, 4 aromotische Protonen
β-Pyridinproton)
4.97 (s, 1H, -OH, ergibt D_2O-Austausch)
3.73 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.17-2.43 (m, insges. 7 Protonen, darunter
bei 2.70,s, 4-CH_3, 2 Benzylprotonen,H-8)
2.07-1.57 (m,4H, H-6/7)

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+bei m/e = 283
Fragment bei 265 (H_2O-Abspaltung)

Pikrat: Fp: 208-209°C
$C_{24}H_{24}N_4O_9$ MG 512,47

Ber.:	C 56,25	H 4,72	N 10,93
Gef.:	C 56,08	H 4,68	N 10,91

2,4-Dimethyl-5-(3-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol *33c*

Synthese analog *32c*:
Die Substanz wird wie *32c* säulenchromatographisch gereinigt.
Leicht gelbes zähes Öl, das nach längerer Zeit erstarrt.
DC: RF = 0,30 (Fl. 1)

$C_{19}H_{23}NO_2$ MG 297,40

IR-Spektrum: 3250 cm^{-1} (breit, assoz. -OH)

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in d_6-DMSO:

δ(ppm) = 7.42-6.68 (m, 5H, aromatische Protonen, β- pyridinproton)
4.88 (s, 1H, -OH, ergibt D_2O-Austausch)
3.73 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.33-2.50 (überlagerte Signale, insges. 7H, darunter bei 2,70 s = 4-CH_3, 2 Benzylprotonen, H-8)
2.37 (s, 3H, 2-OCH_3)
2.00-1.53 (m, 4H, H-6/7)

Methojodid: Fp: 200-205°C $C_{20}H_{26}NO_2J$

Ber.:	C 54,68	H 5,96	N 3,19
Gef.:	C 54,77	H 5,97	N 3,16

4-Methyl-5-(2-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol *32e*

1,2g (0,05 mol) Magnesium in 15 ml Ether
6,0g 2-Methoxybenzylchlorid in 18 ml Ether
2,4g Keton *9b* in 5 ml Ether

Rohausbeute: 3,85g leicht grünes Öl
Nach säulenchromatographischer Reinigung:
(Fließmittel: 975 ml $CHCl_3$ + 25 ml MeOH)
2,3g (54,5% d. Th.)
DC: Rf = 0,68 (Fl. 2)

Fp: 114-118°C (aus Ethanol)
weiße Kristalle

$C_{18}H_{21}NO_2$ MG 283,37

Ber.:	C 76,30	H 7,47	N 4,94
Gef.:	C 76,27	H 7,30	N 4,99

IR-Spektrum: 3200 cm^{-1} (breit, -OH assoz.)
^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 8.33 (d, J= 5Hz, 1H, α-Pyridinproton)
7.53-6.83 (m, 5H, 4 aromatische Protonen, β-Pyridinproton)

3.93 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.57 (d, J= 15Hz, 1H, des AB-Systems, 1-Benzylproton)
3.52 (s, 1H, -OH, ergibt D_2O-Austausch)
3.22-2.87 (m, 6H, überlagerte Signale; d, J= 15Hz, 1Benzylproton und H-8, darunter bei 2.75 s, für $-CH_3$)
2.30-1.50 (m, 4H, H-6/7)

in d_6-DMSO:
δ(ppm) = 8.20 (d, J= 5Hz, 1H, α-Pyridinproton)
7.43-6.67 (m, wie oben)
4.80 (s, 1H, -OH, ergibt D_2O-Austausch)
3.73 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.10 (s, 2H, Benzylprotonen)
3.00-2.57 (m, 5H, darunter bei 2.70 s für $-CH_3$, und H-8)
2.17-1.47 (m, 4H, H-6/7)

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 283
Fragment bei 265 (H_2O-Abspaltung)

Methojodid: Fp: 188-193°C
$C_{19}H_{24}NO_2I$ MG 425,31
Ber.: C 53,66 H 5,69 N 3,29
Gef.: C 53,32 H 5,63 N 3,45

2-(2-Methoxybenzyl)-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinon *34*

als Nebenprodukt bei der Darstellung und säulenchromatographischen Reinigung von *32e* .

Ausbeute: 0,5 g (11.9% d.Th.)
fp: 100-101°C (Aceton)
DC: rf= 0,89 (Fl. 2)

$C_{18}H_{19}NO_2$ MG 281,36

Ber.: C 76,84 H 6,81 N 4,98

Gef.: C 76,81 H 6,79 N 5,30

IR-Spektrum: 1670 cm^{-1} (s, Carbonyl konjugiert)

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.33-6.80 (m,5H,4 aromatische Protonen und ein β-Pyridinproton)
4.20 (s, 2H, Benzylprotonen)
3.87 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.17 (t, J= 7 Hz, 2H, H-8)
2.87-2.47 (überlagerte Signale, 5H, darunter bei 2.58 s für $-CH_3$, H-6)
2.40-1.90 (m, 2H, H-7)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 281

14 Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Alkohole 32-33 b

a) Bereitung des Grignard-Reagenzes: [x])

In einem 250 ml Dreihalskolben, versehen mit Kühler, mechanischem Rührer und Tropftrichter, wird eine Suspension von 5,1 g (0,21 mol) Magnesiumspänen in 50 ml absolutem Ether auf Rückflußtemperatur erhitzt. Dazu tropft man unter heftigem Rühren eine Mischung von 8 g (0,051 mol) 4-Methoxybenzylchlorid[x] und 50 ml abs. Ether über eine Zeitdauer von etwa 1,5 - 2 Stunden. Dabei kann zum Anspringen der Reaktion (Trübung des Ethers) eine etwas größere Menge auf einmal zugegeben werden!

Die resultierende Lösung des Grignardreagenzes wird nach dem Abkühlen vom überschüssigen Magnesium in einen neuen, trockenen Dreihalskolben dekantiert.[xx]

[x]Bei Verwendung von Anisylbromid konnte kein Grignardreagenz dargestellt werden.

[xx]Die Bildung des Grignardreagenzes kann mit dem Gilman-Test kontrulliert werden![49)]

b) Zu dieser Lösung werden 0,025 mol des betreffenden Ketons *9b* oder *9c* , gelöst in 50 ml Ether, zugetropft. Dabei entsteht an der Eintropfstelle eine rötlichbraune Fällung, die bei weiterem Rühren sofort wieder entfärbt wird. Sollte diese Färbung beim Zutropfen nicht mehr auftreten, so ist das Grignardreagenz verbraucht (Gilman-Test negativ) und man beendet die Ketonzugabe.
Anschließend wird nach Zugabe weiterer 50 ml Ether noch 30 Minuten unter Rühren erwärmt. Nach dem Abkühlen wird die weiße Suspension unter Eiskühlung mit Wasser hydrolysiert und mit 2N Salzsäure angesäuert, bis sich der gesamte Niederschlag gelöst hat. Nach dreimaligem Waschen mit Ether wird die wäßrige Phase mit 6N Ammoniak bis etwa pH 9 alkalisiert und der ausgefallene Alkohol *32-33 b* mit Chloroform dreimal extraniert. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand in wenig Ethanol oder Aceton gelöst und 15 Stunden im Kühlschrank zur Kristallisation aufbewahrt.
Möglicherweise lassen sich noch bessere Ausbeuten erzielen, wenn nach dem Verfahren zur Darstellung der Dimethoxybenzylchloride gearbeitet wird (Seite 129)

4-Methyl-5-(4-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol *32b*

Ausbeute: 5,9g (71,7% d. Th.)
Fp_1: 37-40°C (Ethanol),
Die Substanz kristallisiert ohne Impfkristall schwer. Sie enthält Kristallethanol. Nach dem Trocknen im Vakuum bei 70°C in der Trockenpistole über Blaugel:
Fp_2: 108°C
DC: Rf = 0,52 (Fl. 2)

$C_{18}H_{21}NO_2$ MG 283,37

Ber.: C 76,30 H 7,47 N 4,94

Gef.: C 76,45 H 7,47 N 4,87

IR-Spektrum: 3200 cm^{-1} (-OH assoz.)

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 8.18 (d, J= 5Hz, 1H, α-Pyridinproton)
7.17 (d, J= 9Hz, 2H, Teil des aromatischen AA'BB' Systems)
6.92 (d, J= 5Hz, überlagert, β-Pyridinproton)
6.85 (d, J= 9Hz, Teil des aromatischen AA'BB' Systems)
3.80 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.23 (d, J= 14Hz, 1H, 1 Benzylproton,)
3.13-2.60 (m, überlagerte Signale, 6H, 1 Benzylproton, H-8, s bei 2.73 $-CH_3$)
2.33-1.73 (m, 5H, H-6/7 -OH, ergibt D_2O-Austausch)

in d_6-DMSO:

δ(ppm) = 8.13 (d, J= 5Hz, 1H, s.o.)
7.20-6.67 (aromatisches AA'BB'System, überlagertes Duplett insg. 5H, 4 aromatische, 1 -Pyridinproton)
4.82 (s, 1H, ergibt D_2O -Austausch, -OH)
3.72 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.23-2.47 (m, überlagerte Signale, 7H, darunter 2.67 s für $-CH_3$, 2 Benzylprotonen, 2 Pyridylprotonen)
2.10- 1.53 (m, 4H, H-6/7)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 283
Fragment bei 265 (H_2O-Abspaltung)

2,4-Dimethyl-5-(4-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol *33 b*

Ausbeute: 5,9g (79,3% d. Th.)
Die Substanz ist schwer etherlöslich und kann deshalb zur Vorreinigung vor dem Umkristallisieren mit wenig Ether gewaschen werden.
Die Substanz kristallisiert aus Aceton noch besser als aus Ethanol!
Fp: 133°C (Ethanol), weiße Blättchen
DC: Rf = 0,28 (Fl. 1)

$C_{19}H_{23}NO_2$ MG 297,40

Ber.:	C 76,74	H 7,79	N 4,71
Gef.:	C 76,76	H 7,73	N 4,71

IR-Spektruum: 3150 cm^{-1} (breit, -OH assoz.)
^{1}H-NMR-Spektrum in d_6-DMSO:

δ(ppm) = 7.30-6,70 (aromatisches AA'BB'-System und überlagertes s bei 6.88, 5H, 4 aromatische Protonen, β-Pyridinproton)
4.73 (s, 1H, D_2O-Austausch, -OH)
3,73 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.26-2.47 (überlagerte Signale, 7H, darunter bei 2.63 s 4-CH_3, 2 Benzylprotonen H-8)
2.33 (s, 3H, 2-CH_3)
2,00-1.50 (m, 4H, H-6/7)

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 297
Fragment bei 279 (H_2O-Abspaltung)

15) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Alkohole *32,33d*

In einem 250 ml Dreihalskolben mit mechanischem Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter, werden 3,4g (0,14 mol) Magnesiumspäne mit 35 ml absolutem Tetrahydrofuran und 15 Tropfen 1,2-Dibromethan versetzt und 30 Minuten bei 70°C gerührt. Anschließend werden bei dieser Temperatur unter fortgesetztem Rühren 6,6g (0,035 mol) 3,4-Dimethoxybenzylchlorid in 40 ml Tetrahydrofuran über eine Zeitdauer von 1,5-2 Stunden zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe entfernt man das Heizbad und läßt noch 15 Minuten rühren. Danach wird mit einem Eisbad weiter abgekühlt und anschließend unter Rühren und Kühlen 0,016 mol Keton *9b* bzw. *9c* in 10 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Zur Aufarbeitung wird nach 15 Minuten zusätzlichem Rühren mit Wasser unter Eiskühlung hydrolysiert, von den überschüssigen Magnesiumspänen abgesaugt, und nach dem Ansäuern mit 2N Salzsäure dreimal mit Ether gewaschen. Danach alkalisiert man mit 6N Ammoniak und extrahiert mit Chloroform. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand kristallisiert.

4-Methyl-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol *32d*

Rohausbeute: 5,0g gelbes Öl
Daraus kristallisiert in 15 Std. aus wenig Ethanol 3,0g;
Der Rückstand der Mutterlauge wird säulenchromatographisch gereinigt (Säule 3, Elutionsmittel $CHCl_3$+MeOH 975 +25)

Gesamt: 3,8g (75,2% d. Th.)
Sie Substanz kann möglicherweise aus Aceton weniger verlustreich kristallisiert werden.

Fp: 161-162°C (Ethanol)
DC: Rf = 0,47 (Fl.2)

$C_{19}H_{23}NO_3$ MG 313,40

Ber.:	C 72,82	H 7,40	N 4,47
Gef.:	C 72,78	H 7,46	N 4,48

IR-Spektrum: 3220 cm^{-1} (breit, -OH assoz,)
^{1}H-NMR-Spektrum aus $CDCl_3$:

δ(ppm) = 8.30 (d,J= 5Hz, 1H, α-Pyridinproton)
6.98 (d, J= 5Hz, 1H, β-Pyridinproton)
6.93-6.70 (m, 3H, aromatisch)
3.90 (s, $-OCH_3$)
3.87 (s, $-OCH_3$)
3.27 (d, J= 14Hz, 1H, Teil des AB-Systems, 1 Benzylproton)
3.13-280 (m, überlagerte Signale, insgesamt 6H, darunter bei 2.73 s für $-CH_3$; Teil des AB-Systems für 1 Benzylproton, und H-8)
2.22 (s, 1H, -OH, ergibt D_2O-Austausch)
2.17-1.60 6m, 4H, H-6/7)

in d_6-DMSO:

δ(ppm) = 8.23 (d, J= Hz, 1H, α-Pyridinproton)
7.07 (d, J= Hz, 1H, β-Pyridinproton)
6.97-6.60 (m, 3H, aromatisch)
4,95 (s, 1H, -OH, ergibt D_2O-Austausch)
3.75 (s, 3H, $-OCH_3$)
3,67 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.33-2.47 (m, 7H, darunter bei 2.70 s für $-CH_3$, 2 Benzylprotonen, H-8)
2.00-1.47 (m, 4H, H-6/7)

2,4-Dimethyl-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5-chinolinol *33d*

Ausbeute: 4,0g (85% d. Th.)

Fp: 127-128°C (Aceton)
DC: Rf = 0,37 (Fl. 2)

$C_{20}H_{25}NO_3$ MG 327,42

Ber.:	C 73,37	H 7,70	N 4,28
Gef.:	C 73,14	H 7,71	N 4,33

IR-Spektrum: 3300 cm^{-1} (breit, -OH)
^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.00-6.70 (m, 4H, 3 aromatische Protonen und β-Pyridinproton)
3.92 (s, $-OCH_3$)
3,88 (s, $-OCH_3$)
3.27 (d, J= 14Hz, Teil des AB-Systems, 1 Benzylproton)
3.13-2.77 (m, überlagerte Signale, insgesamt 3H, Teil des AB-Systems für 1 Benzylproton, H-8)
2.70 (s, 3H, $4-CH_3$)
2.47 (s, 3H, $2-CH_3$)
2.20-1.60 (m, 5H, H-6/7 und -OH, D_2O-Austausch nur schwer)

in d_6-DMSO:

δ(ppm) = 6.97-6.63 (m, 4 H, 3 aromatische Protonen und β-Pyridinproton)
4.87 (s, 1H, ⊥OH, ergibt D_2O-Austausch)
3.75 (s, $-OCH_3$)
3.68 (s, $-OCH_3$)
3.27-2.60 (überlagerte Signale, insgesamt 7H, darunter für $4-CH_3$-Gruppe s bei 2.63, 2 Benzylprotonen, H-8)
2.35 (s, 3H, $2-CH_3$)
2.00-1.47 (m, 4H, H-6/7)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 327

Fragment bei 319 (H_2O-Abspaltung)

16) Allgemeine Vorschrift zur Hydrierung der Alkohole *32* und *33* zu den Tetrahydrochinolinen *38* und *39* .

0,02 mol des umkristallisierten Alkohols *32* u. *33* Anm. werden in 80 ml Eisessig p.a. gelöst und mit 20 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Die Lösung wird etwa 2-3 Minuten auf 60-70 °C erhitzt und nach dem Abkühlen mit 100 ml Wasser verdünnt. Man gibt 1,0g Pd/C-Katalysator 5% zu und hydriert bei Raumtemperatur und Normaldruck. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme × wird vom Katalysator abgesaugt, die Lösung unter Eiskühlung mit 6N Natronlauge alkalisiert und mit Ether mehrmals extrahiert. Nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Die zurückbleibenden Öle sind farblos bis leicht gelb gefärbt und erstarren teilweise nach längerem Stehen bzw. lassen sich aus Aceton kristallisieren. Die Ausbeuten liegen bei 90-97%.

Sowohl die Dehydratisierung als auch die Reduktion lassen sich dünnschichtchromatographisch sehr gut überwachen. Dabei können die Dehydratisierungsprodukte an ihrem hohen Rf-Wert und ihrer hellblauen Eigenfluoreszenz (UV 360 nm) erkannt werden.

Anm.:

Notfalls können auch die Rohprodukte bzw. die SC-gereinigten Alkohole eingesetzt werden. Es empfiehlt sich dann aber, die verdünnte Lösung nach der Dehydratisierung einige Stunden mit Aktivkohle zu rühren und erst nach deren Abtrennung den Katalysator zuzusetzen. Dennoch muß mit wesentlich verlängerten Hydrierungszeiten und verminderten Ausbeuten gerechnet werden!

z.B.

[x]Anmerkung: Der theoretische Wasserstoffverbrauch kann nach folgender Gleichung berechnet werden: [51]

$$V = \frac{22400 \cdot E \cdot T}{M \cdot 273} \text{ ml}$$

E = Menge eingesetzter Alkohol in Gramm
T = Innentemperatur im Hydriergefäß in Grad Kelvin
M = Molekulargewicht des eingesetzten Alkohols

4-Methyl-5-benzyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin *38a*

DC: Rf = 0,62 (Fl. 2)
$C_{17}H_{19}N$ MG 237,35
Derivatisiert als Methojodid, Analyse s. *40a*

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 8.33 (d, J= 5Hz, 1H, α-Pyridinproton)
7.30 (s, 5H, aromatisch)
6.93 (d, J= 5HZ, 1H, β-Pyridinproton)
3.43-2.50 (m, 5H, 2 Benzylprotonen, H-8,H-5)
2.33 (s, 3H, $-CH_3$)
2.03-1.54 (m, 4H, H-6/7)

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 237

2,4-Dimethyl-5-benzyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin *39a*

DC: Rf = 0,47 (Fl. 1)
$C_{18}H_{21}N$ MG 251,37
Das Öl erstarrt nach einwöchigem Stehen: Fp: 62-63°C
Derivatisiert als Methojodid, Analyse s. *41a*

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.35 (s, 5H, aromatisch)
6.90 (s, 1H, β-Pyridinproton)
3,43-2.57 (m, 5H, 2 Benzylprotonen, H-8,H-5)
2.50 (s, 3H, 2-CH_3)
2.37 (s, 3H, 4-CH_3)
2.07-1.53 (m, 4H, H-6/7)

4-Methyl-5-(4-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin *38 b*

DC: Rf = 0,62 (Fl. 2)
Das Öl wurde nach einiger Zeit fest: Fp: 48-51 °C
Konnte aber aus Aceton nicht kristallisiert werden!

$C_{18}H_{21}NO$ MG 267,37
Derivatisiert als Methojodid, Analyse s. *40 b*

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 8.23 (d, J= 5Hz,1 H, α-Pyridinproton)
7.27-6.73 (m, 5H, aromatisches AA'BB'System
für 4 aromatische Protonen,
β-Pyridinproton)
3.80 (s, 3H, -OCH_3)
3.33-2.47 (m, 5H, H-8, H-5, 2 Benzylprotonen)
2.37 (s, 3H, -CH_3)
2.10-1.57 (m, 4H, H-6/7)

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 267

2,4-Dimethyl-5-(4-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin *39 b*

DC: Rf = 0,35 (Fl. 1)
Fp: 102 °C (Aceton), durchsichtige Tafeln

$C_{19}H_{23}NO$ MG 281,40

Ber.: C 81,10 H 8,24 N 4,98

Gef.: C 80,90 H 8,02 N 5,27

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.27-6.77 (m, 5H, Aromatisches AA'BB'System und β-Pyridinproton bei 6.83)
3.80 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.27-2,53 (m, 5H, 2 Benzylprotonen, H-8,H-5)
2,47 (s, 3H, 2-CH_3)
2.35 (s, 3H, 4-CH_3)
2.13-1.57 (m, 4H, H-6/7)

4-Methyl-5-(3-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin *38c*

DC: Rf = 0,32 (Fl. 1)
0,58 (Fl.2)

$C_{18}H_{21}NO$ MG 267,37

Derivatisiert als Methojodid, Analyse s. *40c*

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 8.30 (d, J= 5HZ, 1H, α-Pyridinproton)
7.47-6.67 (m, 5H, 4 aromatische Protonen, 1 β-Pyridinproton)
3.83 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.43-2.50 (m, 5H, 2 Benzylprotonen, H-8,H-5)
2.40 (s, 3H, $-CH_3$)
2.20-1.57 (m, 4H, H-6/7)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 267

2,4-Dimethyl-5-(3-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin *39c*

DC: Rf = 0,43 (Fl. 1)

$C_{19}H_{23}NO$ MG 281,40
Derivatisiert als Methoiodid, Analyse s. *41c*

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 7.47-6.60 (m, 5H, 4 aromatische Protonen
β-Pyridinproton)
3.77 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.33-2.50 (m, 5H, 2 Benzylprotonen, H-8,H-5)
2,43 (s, 3H, 2-CH_3)
2.30 (s, 3H, 4-CH_3)
2.10-1.40 (m, 4H, H-6/7)

4-Methyl-5-(2-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin *38e*

DC: Rf = 0,68 (Fl.2)
Fp: 111-113 °C (Aceton), durchsichtige Tafeln

$C_{18}H_{21}NO$ MG 267,37

Ber.:	C 80,86	H 7,92	N 5,24
Gef.:	C 80,99	H 7,83	N 5,33

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 8.33 (d, J= 5HZ, 1H, α-Pyridinproton)
7.47-6.77 (m, 5H, 4aromatische Protonen,
β-Pyridinproton)
3.87 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.53-2.50 (m, 5H, 2 Benzylprotonen, H-8,H-5)
2.43 (s, 3H, $-CH_3$)
2.13-1.30 (m, 4H, H-6/7)

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 267

4-Methyl-5-(3,4dimethoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin *38d*

DC: Rf = 0,64 (Fl. 2)
Fp: 113-117 °C (Aceton), weiße Prismen

$C_{19}H_{23}NO_2$ MG 297,40

Ber.:	C 76,74	H 7,80	N 4,71
Gef.:	C 76,57	H 7,91	N 4,69

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ (ppm) = 8.33 (d, J= 5HZ, 1H, α-Pyridinproton)
7.10-6.70 (m, 4H, 3aromatische Protonen und β-Pyridinproton bei 7.00 als d, J= 5Hz)
3.92 (s, 6H, 2 mal $-OCH_3$)
3.47-2.50 (m, 5H, 2 Benzylprotonen, H-8,H-5)
2,37 (s, 3H, $-CH_3$)
2.23-1.63 (m, 4H, H-6/7)

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 297

2,4-Dimethyl-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin *39d*

DC: Rf = 0,59 (Fl. 2)
0,43 (Fl. 1)
Die Substanz muß mit Chloroform statt Ether ausgeschüttelt werden!
Fp: 108 °C (Aceton)

$C_{20}H_{25}NO_2$ MG 311,43

Ber.:	C 77,14	H 8,09	N 4,50
Gef.:	C 77,35	H 8,01	N 4,53

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.00-6.7 (m, 4H, 3 aromatische und β-Pyridinproton)
3.92 (s, 6H, 2 mal $-OCH_3$)
3.40-2.57 (m, 5H, 2 Benzylprotonen, H-8,H-5)
2.50 (s, 3H, 2-CH_3)
2.33 (s, 3H, 4-CH_3)
2.13-1.60 (m, 4H, H-6/7)

17) Darstellung der Methoiodide *40-41*

a) Man löst die jeweiligen Ausgangsstoffe *38* und *39* in wenig Aceton und fügt das 1,5 fache der Gewichtsmenge des Ausgangsstoffes an Methyliodid hinzu. Die Methoiodide beginnen nach 1-4 Stunden auszukristallisieren. Nach 24 stündigem Stehen im Dunkeln wird die Fällung durch Zugabe von Ether vervollständigt. Die Niederschläge werden abgesaugt und mit wenig Aceton und Ether nachgewaschen. Die Ausbeuten liegen zwischen 90 und 100%. Für die Borhydrid-Reduktion werden die Rohprodukte eingesetzt. Für die Analysen kann eine weitere Reinigung durch Umkristallisieren aus Ethanol oder Ethanol/Ether erfolgen.
(Größe der Ansätze: 1-25 mmol)

b) Modifizierte Vorschrift für die Methoiodide *41 b,c* aus *39 b,c*

2,3g Vorstufe werden in 30 ml Aceton gelöst und mit 3,5g Methyliodid versetzt. Man läßt 48 Stunden im Dunkeln stehen und gibt anschließend das 4-4,5 fache Volumen an Ether zu. Nach erneutem 12stündigem Stehen wird die flüssige Phase dekantiert und der Rückstand am Rotationsverdampfer trockenrotiert.Es resultieren 2,4g hellgelbe xerosolartige Methoiodide(69,3%), deren Reinigung durch Ausfällen mit Ether aus Ethanol erfolgen kann. Die dekantierte Mutterlauge wird im Vakuum eingedampft und nicht umgesetzte Ausgangssubstanz zurückgewonnen. Sie kann erneut eingesetzt werden! Möglicherweise lassen sich *41 b* u. *41 c* in besserer Ausbeute nach dem bei *41 d* angewandten Verfahren darstellen.(siehe dort)

<u>1,[illegible]-Dimethyl-5-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinoliniumiodid 40a</u>

Ausbeute: [illegible]
Fp: 197-203°C (Ethanol; unter Braunfärbung, gelbe, sternförmige Kristalle)

$C_{18}H_{22}NI$ MG 379,28
Ber.: C 57,00 H 5,85 N 3,69
Gef.: C 56,92 H 5,77 N 3,59

[1]H-NMR-Spektrum in d_6-DMSO:
δ(ppm) = 8.80 (d, J= 6HZ, 1H, α-Pyridinproton)
7.81 (d, J= 6Hz, 1H β-Pyridinproton)
7,32 (s, 5H, aromatisch)
4.17 (s, 3H, $-N-CH_3$)
3.20-2.73 (m, 5H, 2 Benzylprotonen, H-8, H-5)
2.63 (s, 3H, $-CH_3$)
2.30-1.33 (m, 4H, H-6/7)

<u>1,2,[illegible]-Trimethyl-5-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinoliniumiodid 41a</u>

Ausbeute: 89,2%
Fp: 173-175°C (Ethanol, unter Braunfärbung, gelbe Nadeln)

$C_{19}H_{24}NI$ MG 393,31
Ber.: C 58,02 H 6,15 N 3,56
Gef.: C 58,29 H 6,13 N 3,47

[1]H-NMR-Spektrum in d_6-DMSO:
δ(ppm) = 7,77 (s, 1H, β-Pyridinproton)
7.30 (s, 5H, aromatisch)
4.00 (s, 3H, $-N-CH_3$)

3.63-2.47 (m, überlagerte Signale, insgesamt 11H, davon bei 2.77 und 2.60 2 mal s für 2 mal $-CH_3$)
2.23-1.33 (2 mal m, 4H, H-6/7)

1,4-Dimethyl-5-(4-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinoliniumiodid *40b*

Ausbeute: 89,6%
Fp: 182-188°C (Ethanol) unter Braunfärbung
gelbe Nadeln

$C_{19}H_{24}NI$ MG 409,30

Ber.:	C 55,75	H 5,91	N 3,42
Gef.:	C 55,51	H 5,90	N 3,33

^{1}H-NMR-Spektrum in d_6-DMSO:
δ(ppm) = 8.83 (d, J= 6Hz, 1H, α-Pyridinproton)
7.80 (d, J= 6Hz, 1H, β-Pyridinproton)
7.23 u. 6,92 (2d, J= 9Hz, aromatisches AA'BB' System, 4 Protonen)
4.13 (s, 3H, $-N-CH_3$)
3.77 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.57-2.43 (überlagerte Signale, insgesamt 8H, davon bei 2,63 s für $-CH_3$)
2.33-1.43 (2m, 4H, H-6/7)

1,2,4-Trimethyl-5-(4-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinoliniumiodid *41b*

Ausbeute: 69,3%
Fp: 158-160 °C (Ethanol/Ether)
gelbe, amorphe Substanz

$C_{20}H_{26}NOI$ MG 423,33

Ber.: C 56,74 H 6,19 N 3,31

Gef.: C 56,67 H 6,24 N 3,34

^{1}H-NMR-Spektrum in d_6-DMSO:

δ(ppm) = 7.90 (s, 1H, β-Pyridinproton)
7.30 u. 7.00 (2d, J= 9Hz, je 2H, aromatisches AA'BB'-System)
4.07 (s, 3H, $-N-CH_3$)
3.83 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.63-2.53 (m, darunter bei 2.83 u. 2.67 zwei s für 2 mal $-CH_3$)
2.27-1.50 (2m, 4H, H-6/7)

1,4-Dimethyl-5-(3-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinoliniumiodid *40c*

Ausbeute: 94,0%

Fp: 196-200°C (Ethanol) unter Schwarzfärbung
gelbe Nadeln

$C_{19}H_{24}NOI$ MG 409,30

Ber.: C 55,75 H 5,91 N 3,42

Gef.: C 55,63 H 5,90 N 3,42

^{1}H-NMR-Spektrum in d_6-DMSO:

δ(ppm) = 8.87 (d, J= 6Hz, 1H, α-Pyridinproton)
7,87 (d, J= 6Hz, 1H β-Pyridinproton)
7.50-6.70 (m, 4H, aromatisch)
4.23 (s, 3H, $-N-CH_3$)
3.80 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.70-2.43 (überlagerte Signale, darunter bei 2.65 s für $-CH_3$)
2.23-1.27 (2m, 4H, H6/7)

1,2,4-Trimethyl-5-(3-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinoliniumiodid *41c*

Ausbeute: 61,8%
Fp: 185-186°C (Ethanol/Ether)(gelbes amorphes Pulver)

$C_{20}H_{26}NOI$ MG 423,33

Ber.:	C 56,74	H 6,19	N 3,31
Gef.:	C 56,73	H 6,14	N 3,34

^{1}H-NMR-Spektrum in d_6-DMSO:

δ(ppm) = 7.80 (s, 1H, β-Pyridinproton)
7,43-6.73 (m, 4H, aromatisch)
4.03 (s, 3H, $-N-CH_3$)
3.80 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.67-2.43 (m, überlagert dabei 2 s bei 2.80 u. 2.63 für 2 mal $-CH_3$)
2.30-1.43 (2m, insg. 4H, H-6/7)

1,4-Dimethyl-5-(2-methoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinoliniumiodid *40e*

Ausbeute: 94,5%
Fp: 189-195°C (Aceton, Rohprodukt)
hellgelbe Nadeln

$C_{19}H_{24}NOI$ MG 409,30

Ber.:	C 55,75	H 5,91	N 3,42
Gef.:	C 55,84	H 5,84	N 3,47

^{1}H-NMR-Spektrum in d_6-DMSO:

δ(ppm) = 8.93 (d, J= 6Hz, 1H, α-Pyridinproton)
7.77 (d, J= 6Hz, 1H, β-Pyrodinproton)
7.43-6.70 (m, 4H, aromatisch)
4.17 (s, 3H, $-N-CH_3$)
3.80 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.67-2.70 (m, 5H, 2 Benzylprotonen, H-8, H-5)

2.65 (s, 3H, $-CH_3$)
2.23-1.37 (2m, 4H, H-6/7)

1,4-Dimethyl-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinoliniumiodid *40d*

Ausbeute: 99,5%
Fp: 169-174°C (Aceton, Rohprodukt)
hellgelbe Nadeln (in Büscheln)

$C_{20}H_{26}NO_2^+$ MG 439,33
Ber.: C 54,68 H 5,96 N 3,18
Gef.: C 54,57 H 6,05 N 3,22

^{1}H-NMR-Spektrum in d_6-DMSO:
δ(ppm) = 8.90 (d, J= 6Hz, 1H, α-Pyridinproton)
7,87 (d, J= 6Hz, 1H β-Pyridinproton)
6.93 (verbreitertes s, 3H, aromatisch)
4,2 (s, 3H, $-N-CH_3$)
3.80 (s, in der Spitze aufgespalten, 6H,
2 mal $-OCH_3$)
3.57-2.47 (m, darunter bei 2,63 s für $-CH_3$)
2.23-1.43 (2m, 4H, H-6/7)

1,2,4-Trimethyl-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinoliniumiodid *41d*

Hier mußte das Methoiodid unter forcierten Bedingungen hergestellt werden. Die Ausgangsverbindung *39d* wird in Methyliodid ohne Lösungmittel 4 Stunden bei 50°C unter Rückfluß erhitzt. Das Methoiodid fällt hellgelb aus und wird abgesaugt, in Ether suspendiert und erneut abgesaugt.

Ausbeute: quantitativ (4,0 g)
Fp: 164-168°C (Rohprodukt)
hellgelbes Pulver

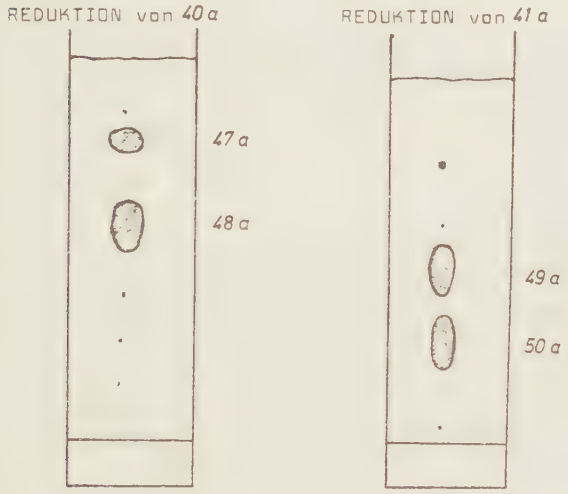
$C_{21}H_{28}NO_2I$	Mg 453,36		
Ber.:	C 55,64	H 6,23	N 3,09
Gef.:	C 55,37	H 6,24	N 3,18

^{1}H-NMR-Spektrum in d_6-DMSO:
δ(ppm) = 7.82 (s, 1H, β-Pyridinproton)
6.95 (verbreitertes s, 3H, aromatisch)
4.03 (s, 3H, -N-CH_3)
3.80 (in der Spitze gespaltenes s, 6H,
2 mal -OCH_3)
3.60-2.47 (m, darunter bei 2.78 und 2.62
2 mal s für 2 mal -CH_3)
2.33-1.47 (2m, 4H, H-6/7)

1b) Allgemeine Vorschrift zur Reduktion der Methojodide *40-41* zu den Octahydrochinolinen *47-50*.

Die Lösung von 10 mmol des betreffenden Methojodids *40-41* in 100 ml Ethanol und 100 ml 2N-Natronlauge tropft man unter Rühren und Eiskühlung langsam zu 1,00g Natriumborhydrid in 13 ml 1N-Natronlauge. Nach beendeter Zugabe läßt man noch 2 Stunden bei Eiskühlung und anschließend bei Raumtemperatur rühren. 24 Stunden nach Beginn der Reaktion säuert man zur Zerstörung des überschüssigen Borhydrids mit 2N-Salzsäure an. (Die Lösung schäumt dabei gegen Ende sehr stark) . Die saure Lösung wird dann wieder mit 6N-Natronlauge alkalisiert und mehrmals mit Ether ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phasen über Kaliumcarbonat verdampft man das Lösungsmittel im Vakuum. Zurück bleiben hellgelb bis braun gefärbte zähe Öle. Die Rohausbeuten liegen dabei um 95%.

Die Dünnschichtchromatogramme zeigen jeweils zwei Hauptprodukte:



Die Rohprodukte werden anschließend über Säule 3 aufgetrennt. Dabei wird mit Fließmittel 8 begonnen und beim Auftauchen der ersten Fraktion auf das polarere Fließmittel 9 gewechselt. Die Substanzen zeigen bei der Säulentrennung ein ausgeprägtes "tailing". Bei Verwendung eines polareren Fließmittels von Anfang an ist die Trennung unbefriedigend.

Aus den 1,2,4-trisubstituierten Chinoliniumiodiden *41a-d* erhält man dadurch die Isomeren *49a-d* und *50a-d*, während bei den 1,4-disubstituierten Derivaten *40a-e* die Isomeren *47a-e* und *48a-e* entstehen (siehe DC-Beispiele).

1,4-Dimethyl-5-benzyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-chinolin *48a*

Aus 3,5g Rohprodukt wurden über Säule 2,2 g (62,8 %) farbloses bis leicht gelbliches Öl erhalten.
DC: Rf = 0,55 (Fl. 3)
$C_{18}H_{25}N$ MG 255,40

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 7.08 (s, 5H, aromatisch)
3.17-0.87 (überlagerte Signale, insgesamt 20 H, darunter bei 2.40 s für $-N-CH_3$
1.28 verbreitertes s für $4-CH_3$)

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 255

Methojodid: Fp: 155-158°C (Ethanol/Ether)
$C_{19}H_{28}NI$ MG 397,34

Ber.:	C 57,43	H 7.10	N 3,53
Gef.:	C 57,26	H 7,28	N 3,49

1,4-Dimethyl-5-benzyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-chinolin *47a*

Aus 3,5g Rohprodukt wurden über Säule 600 mg (17,2 %) farbloses bis leicht gelbliches Öl erhalten.
DC: Rf = 0,72 (Fl. 3)
$C_{18}H_{25}N$ MG 255,40

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 7.13 (s, 5H, aromatisch)
5,37 (m, 1H, olefinisches H-3)
3.43-1.00 (überlagerte Signale, insgesamt 19H, darunter bei 2.23 s für $-N-CH_3$,
1.73 verbreitertes s für $4-CH_3$)

^{13}C-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	(ppm)	Aufspaltung	ber. Werte	Zuordnung
1	143,70	s	144,2	a
2	134,76	s	133,5	4
3	129,07	2d	128,4	e /c
4	127,92	2d	127,9	b /f
5	125,07	d	125,7	d
6	121,16	d	122,3	3
7	59,37	d	58,1	8a
8	56,58	t	55,8	2
9	46,16	d	50,3	4a
10	41,47	q		N-CH_3
11	37,77	d	38,1	5
12	36,11	t	34,1	Benzyl-CH_2
13	28,29	t	28,6	6
14	27,87	t	25,9	8
15	21,18	q		4-CH_3
16	16,09	t	15,6	7

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 255

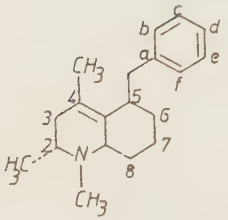
Methojodid: Fp 235-237°C (weiße Nadeln aus Ethanol)
$C_{19}H_{28}NI$ MG 397,34
ber.: C 57,43 H 7,1 N 3,53
gef.: C 57,26 H 7,04 N 3,36

1,2c,4-Trimethyl-3-benzyl-1,2,3,4,5,7,8,9a-octahydrochinolin *49a*

Aus 4,9g Rohprodukt wurden 2,7g (55%) über Säule erhalten.
Leicht braunes Öl
DC: Rf = 0,29 (Fl.4)
0,57 (Fl.5)
$C_{19}H_{27}N$ MG 269,43

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.20 (s, 5H, aromatisch)
3.30-2.50 (m, 4H, aliphatisch)
2.50-0.87 (m, überlagerte Signale, insgesamt 18H, darunter bei 2.33 s für $-N-CH_3$, 1.27 verbreitertes s für $4-CH_3$, 1.10 d, J= 6HZ, für $2-CH_3$)



^{13}C-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	ber.Werte	Zuordnung
1	140,22	s	144,2	a
2	130,62	s	130,0	4a
3	128,10 (2C)	d	128,4	c,e
4	126,86 (2C)	d	127,9	f,b
5	124,65	d	125,7	d
6	123,50	s	122,0	4
7	61,40	d	60,6	8a
8	53,28	d	50,9	2
9	40,08	t	41,3	3
10	38,47	t	37,6	Benzyl-CH_2-
11	38,05	d	33,5	5
12	37,86	q	37,1	$N-CH_3$
13	32,99	t	28,9	6 ?
14	29,38	t	28,0	8 ?
15	19,69 (2C)	t+q	21,9	$2-CH_3$
			19,[illegible]	7
16	17,30	q	14,6	$4-CH_3$

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 269
gleiche Fragmentierung wie beim Massenspektrum von 50a

Methoiodid: Fp 226°C (Aceton)
$C_{20}H_{30}NI$ MG 411,36

Ber.:	C 58,39	H 7,35	N 3,40
Gef.:	C 58,22	H 7,29	N 3,58

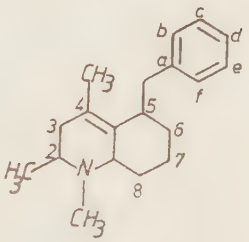
1,2α,4-Trimethyl-5-benzyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin *50a*

Aus 4,9g Rohprodukt wurden 1,4g (28,5%) über Säule erhalten.

Braunes Öl

DC: Rf = 0,31 (Fl.4)
0,46 (Fl.5)

$C_{19}H_{27}N$ MG 269,43



^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.13 (s, 5H, aromatisch)
3.27-2.57 (m, 4H, aliphatisch)
2.43-0.80 (überlagerte Signale, insgesamt 18H, darunter bei 2.37 s für N-CH_3, 1.45 verbreitertes s für 4-CH_3, 0.97 d, J= 7Hz, für 2-CH_3)

^{13}C-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	ber.Werte	Zuordnung
1	140,28	s	144,2	a
2	131,34	s	130,0	4a
3	128,07 (2C)	d	128,4	c,e
4	127,01 (2C)	d	127,9	f,b
5	124,68	d	125,7	d
6	121,32	s	122,5	4
7	56,71	d	51,6	8a
8	49,74	d	48,5	2
9	38,35	d	37,6	5
10	37,90	t	38,3	Benzyl-CH_2-
11	37,56	q	39,5	N-CH_3
12	37,23	t	37,2	3
13	30,87	t	28,9	6
14	29,47	t	26,0	8
15	19,81	t	19,7	7
16	17,66	q	14,6	4-CH_3
17	13,15	q	9,1	2-CH_3

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 269

Gleiche Fragmentierung wie beim Massenspektrum von 49a

Methoiodid: Fp 191-194°C

$C_{20}H_{30}NI$ MG 411,36

Ber.:	C 58,39	H 7,35	N 3,40
Gef.:	C 58,38	H 7,32	N 3,31

1,4-Dimethyl-5-(4-methoxyphenyl)-1,2,3,4,5,7,8,8a-octahydrochinolin 48b

Ausbeute: 1,9g (63,3%) aus 3.0 g Rohprodukt über Säule abgetrennt.

Farbloses Öl, das nach Kratzen mit einer Pipette kristallisierte.

Fp: 40-43°C

DC: Rf = 0,37 (Fl.4)

$C_{19}H_{27}NO$ MG 285,43

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.13-6.63 (aromatisches AA'BB'-System, 4H)
3.75 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.13-1.10 (überlegerte Signale, insgesamt 20H, darunter bei 2.38 s für $N-CH_3$, 1.33 verbreitertes s für $4-CH_3$)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 285

Methoiodid: Fp 147-149°C (aus Aceton/Ether, Rohprodukt)

$C_{20}H_{30}NOI$ MG 427,37

Ber.:	C 56,21	H 7,08	N 3,28
Gef.:	C 56,00	H 6,95	N 3,48

1,4-Dimethyl-5-(4-methoxybenzyl)-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin 47b

Ausbeute: 450 mg (15%) aus 3,0g Rohprodukt über Säule abgetrennt
Leicht braunes Öl, das nach einigen Stunden kristallisiert
Fp: 44-48°C
DC: Rf = 0,53 (Fl. 4)
$C_{19}H_{27}NO$ MG 285,43

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 7.13-6.63 (aromatisches AA'BB'-System, 4H)
5.40 (m, olefinisches Proton H-3)
3.73 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.43-1,00 (überlagerte Signale, insgesamt 19H, darunter bei 2.22 s für $N-CH_3$
1.73 stark verbreitertes s für $4-CH_3$)

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 285

Methoiodid: Fp 254-258°C (weiße Nadeln aus Ethanol)
$C_{20}H_{30}NOI$ MG 427,37
Ber.: C 56,21 H 7,08 N 3,28
Gef.: C 56,25 H 7,04 N 3,35

1,2β,4-Trimethyl-5-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin 49b

Ausbeute: 1,1og (55%) von 2,0g Rohprodukt über Säule erhalten
Leicht braunes Öl
DC: Rf = 0,69 (Fl.4)
$C_{20}H_{29}NO$ MG 299,46

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.20-6.63 (aromatisches AA'BB'-System, 4H)
3.73 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.17-2.45 (m, 4H, aliphatisch)
2.45-0.87 (überlagerte Signale, insgesamt 18H,
darunter bei 2.37 s für $-N-CH_3$,
1.33 verbreitertes s für $4-CH_3$,
1.10 d, J= 6Hz, $2-CH_3$)

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 299

1,2α,4-Trimethyl-5-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin *50b*

Ausbeute: 0,6g (30%) aus 2,0g Rohprodukt über Säule getrennt
braunes Öl, DC: Rf. = 0,51 (F1 4)
$C_{20}H_{29}NO$ MG 299,46

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.27-6.67 (aromatisches AA'BB'-System, 4H)
3.77 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.22-2.47 (m, 5H aliphatisch)
2.47-0.80 (überlagerte Signale, insgesamt 17H,
darunter bei 2.33 s für $-N-CH_3$,
1.47 breites s für $4-CH_3$,
0.93 d, J= 7Hz, für $2-CH_3$)

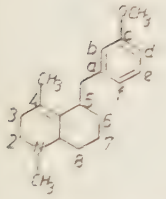
Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 299

1,4-Dimethyl-5-(3-methoxybenzyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin **48c**

Ausbeute: 4,4g (63,7%) aus 6,9g Rohprodukt nach Säule
Leicht braunes Öl
DC: Rf = 0,48 (Fl. 4)
$C_{19}H_{27}NO$ MG 285,43

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.37-6.53 (m, 4 aromatische H)
3.73 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.23-0.83 (überlagerte Signale, insgesamt 20 H
davon bei 2.37 s für $-N-CH_3$,
1.35 verbreitertes s für $4-CH_3$)



^{13}C-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	158,51	s	158,6	c
2	141,76	s	145,1	a
3	131,10	s	133,4	4a
4	127,77	d	127,5	e
5	123,53	s	121,2	4
6	120,56	d	119,8	f
7	113,95	d	113,2	b
8	110,11	d	111,0	d
9	60,07	d	60,6	8a
10	53,89	q	54,0	$-OCH_3$
11	50,47	t	49,9	2
12	42,44	q		$-N-CH_3$
13	38,32	t	37,6	Benzyl-CH_2-
14	37,96	d	33,5	5
15	31,41	t	28,5	3
16	30,87	t	26,9	6
17	29,29	t	28,0	8
18	19,30	t	19,7	7
19	17,51	q	14,6	$4-CH_3$

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 285

Methoiodid: Fp 214-215°C (Rohprodukt aus Aceton, weiße Nadeln)

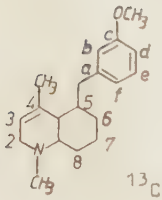
$C_{20}H_{30}NOI$ MG 427,37

Ber.:	C 56,21	H 7,08	N 3,28
Gef.:	C 55,27	H 7,13	N 3,19

1,4-Dimethyl-5-(3-methoxybenzyl)-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin 47c

Ausbeute: 950 mg (13,7%) aus 6,9g Rohprodukt
Hellgelbes Öl
DC: Rf = 0,77 (F1.4)
$C_{19}H_{27}NO$ MG 285,43

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 7.33-6.55 (m, 4H, aromatisch)
5.43 (m, 1H, olefinisches H-3)
3.73 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.50-0.93 (überlagerte Signale, insgesamt 19H, davon bei 2.40 s für $-N-CH_3$, 1.73 verbreitertes s für $4-CH_3$)



^{13}C-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	159,24	s	158,6	c
2	145,12	s	145,1	a
3	134,49	s	133,5	4
4	128,55	d	129,3	e
5	121,32	d	122,3	3
6	120,98	d	119,8	f

7	114,86	d	113,2	b
8	109,96	d	111,0	d
9	59,04	d		8a
10	56,55	t		2
11	54,59	q	54,o	$-OCH_3$
12	45,95	d		4a
13	41,29	q		$-N-CH_3$
14	37,23	d		5
15	35,84	t		Benzyl-CH_2
16	28,20	t		(6)
17	27,75	t		(8)
18	20,90	q		4-CH_3
19	15,66	t		7

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 285

Methoiodid: Fp 218-220°C (Aceton, Rohprodukt, weiße Nadeln)
$C_{2o}H_{3o}NOI$ MG 427,37
Ber.: C 56,21 H 7,08 N 3,28
Gef.: C 55,82 H 7,08 N 3,19

1,2ß,4-Trimethyl-5-(3methoxybenzyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin *49c*

Ausbeute: 1,8g (45%) von 4,0g Rohprodukt über Säule abgetrennt
Bräunliches Öl
DC: Rf = 0,62 (Fl. 4)
$C_{2o}H_{29}NO$ MG 299,46

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.27-6.57 (m, 4H, aromatisch)
3.77 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.30-2.50 (m, 4H, aliphatisch)
2.50-0.90 (überlagerte Signale, insgesamt 18H,
davon bei 2.35 s für $-N-CH_3$,
1.33 (verbreitertes s für $4-CH_3$,
1.10 d, J= 6Hz, für $2-CH_3$)

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 299

1,2α,4-Trimethyl-5-(3-methoxybenzyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin *50c*

Ausbeute: 1,4g (35%) aus 4,0g Rohprodukt über Säule abgetrennt
Braunes Öl
DC: Rf = 0,51 (Fl. 4)
$C_{20}H_{29}NO$

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.30-6.62 (m, 4H, aromatisch)
3.77 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.37-2.53 (m, 5H, aliphatisch)
2.50-0.83 (überlagerte Signale, insgesamt 17H,
davon bei 2.35 s für $-N-CH_3$,
1.50 verbreitertes s für $4-CH_3$,
0.95 d, J= 7Hz, $2-CH_3$)

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 299

1,4-Dimethyl-5-(2-methoxybenzyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a,-octahydrochinolin *48e*

Ausbeute: 1,2g (72,7%) aus 1,65g Rohprodukt über Säule abgetrennt
DC: Rf = 0,60 (Fl. 4)
Weiße Festsubstanz, Fp 94-97°C
nach Umkristallisieren aus Aceton weiße Würfel: Fp 98-101°C

$C_{19}H_{27}NO$ MG 285,43

Ber.:	C 79,95	H 9,54	N 4,91
Gef.:	C 79,68	H 9,28	N 4,91

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 7.20- 6.60 (m, 4H, aromatisch)
3.80 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.30-1.00 (überlagerte Signale, insgesamt 20H, davon bei 2.40 s für $-N-CH_3$, 1.37 verbreitertes s für $4-CH_3$)

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 285

Methojodid: Fp 224°C (weiße Nadeln aus Aceton)
$C_{20}H_{30}NOI$ MG 427,37

Ber.:	C 56,21	H 7,08	N 3,28
Gef.:	C 56,36	H 6,83	N 3,20

1,4-Dimethyl-5-(2-methoxybenzyl)-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin *47e*

Ausbeute: 180mg (10,9%) aus 1,65g Rohprodukt über Säule abgetrennt
Leicht braunes Öl, das mit der Zeit kristallisiert: FP 57-60°C
DC: Rf = 0,86 (Fl.4)
$C_{19}H_{27}NO$ MG 285, 43

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 7.20-6.62 (m, 4H, aromatisch)
5.38 (m, 1H, olefinisches H-3)
3.73 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.47- 0.83 (überlagerte Signale, insgesamt 19H,
davon bei 2.23 s für $-N-CH_3$
1.80 verbreiteres s, durch Fern-
kopplung fast quartettartig, für $4-CH_3$)

[illegible]:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 285

Methoiodid: Fp 215-220°C
$C_{20}H_{30}NCl$ MG 427,37
Ber.: C 56,21 H 7,08 N 3,28
Gef.: C 56,23 H 7,01 N 3,39

[illegible]-octahydrochinolin 48d

Ausbeute: 4,0g aus 6,0 g Rohprodukt nach Säulentrennung(66,6%)
hellgelbes Öl
DC: Rf = 0,45 (Fl. 4)
$C_{20}H_{29}NO_2$ MG 315,46

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 6.80-6.6 (m, 3H, aromatisch)
3.90 (s, 6H, 2 mal $-OCH_3$)
3.23-0.87 (überlagerte Signale, insgesamt 20H,
davon bei 2.43 s für $-N-CH_3$,
1.35 s, breit, in der Spitze gespalten,
[illegible])

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 315

Methoiodid: Fp 190-197 °C (Rohprodikt aus Aceton/Ether)

$C_{21}H_{32}NO_2I$ MG 457,39

Ber.:	C 55,15	H 7,05	N 3,06
Gef.:	C 54,94	H 7,03	N 3,07

1,4-Dimethyl-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin *47d*

Ausbeute: 900 mg (15%) aus 6,0g Rohprodukt nach Säulentrennung

Helles Öl, das nach einiger Zeit fest wird, Fp 72-76°C

DC: Rf = 0,64 (Fl. 4) analysenrein!

$C_{20}H_{29}NO_2$ MG 315,46

Ber.:	C 76,15	H 9,27	N 4,44
Gef.:	C 75,93	H 9,19	N 4,42

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 6.93-6.57 (m, 3H, aromatisch)
5.47-(m, 1H, olefinisches H-3)
3.87 (s, in der spitze gespalten, 6H 2 mal $-OCH_3$)
3.50-1.00 (überlagerte Signale, insgesamt 19H, davon bei 2.25 s für $-N-CH_3$, 1.77 breites s, in der Spitze durch Fernkopplung gespalten, für $4-CH_3$)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 315

1,2β,4-Trimethyl-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin *49 d*

Ausbeute: 0,7g (46%) aus 1,5g Rohprodukt nach Säulentrennung
DC: Rf = 0,44 (Fl. 4)
$C_{21}H_{31}NO_2$ MG 329,49

^{1}H-NMR -Spektrum der Base in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 6.93-6.60 (m, 3H, aromatisch)
3.87 (s, 6H, 2 mal $-OCH_3$)
3.27-0.87 (überlagerte Signale, insgesamt 22H,
davon bei 2.35 s für $-N-CH_3$,
1.32 breites s für $4-CH_3$
1.12 d, J= 6Hz, $2-CH_3$)

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 329

Methoiodid: Fp 175°C
$C_{22}H_{34}NO_2I$ MG 471,42

Ber.:	C 56,05	H 7,27	N 2,97
Gef.:	C 56,08	H 7,40	N 2,82

1,2α,4-Trimethyl-5-(3,4-dimethoxybenzyl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin *50 d*

Ausbeute: 0,65 g (43%) aus 1,5g Rohprodukt nach Säulentrennung
DC: Rf = 0,31 (Fl. 4)
$C_{21}H_{31}NO_2$ MG 329,49

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

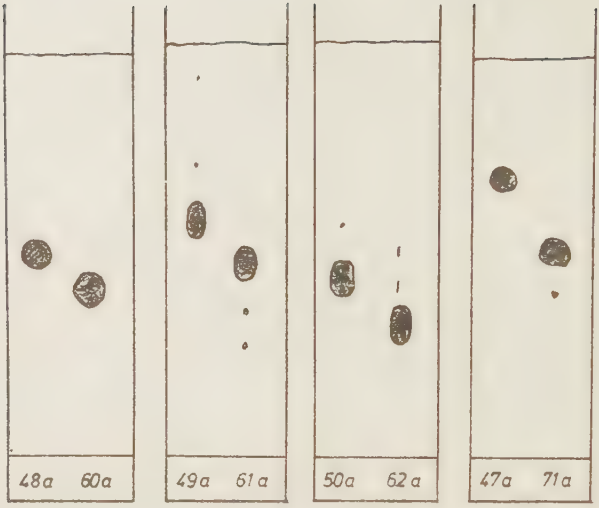
δ(ppm) = 6.83 (breites s, 3H, aromatisch)
3.90 (s, 6H, 2 mal $-OCH_3$)
3.33-2.53 (m, 5H, aliphatisch)
2.53-0.77 (überlagerte Signale, insgesamt 17H,
davon bei 2.40 s für $-N-CH_3$,
1.50 breites s für $4-CH_3$,
0.97 d, J= 7Hz, $2-CH_3$)

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 329

Allgemeine Vorschrift zur Cyclisierung der Octahydrochinoline *47-50* zu den Decahydro-1H-Dibenz [*c,i*]isochinolinen *60-62 u.71*.

Die säulenchromatographisch abgetrennten Octahydrochinoline *47-50* werden mit der zehnfachen Menge an Bromwasserstoffsäure 16 Stunden bei 135-140 °C unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen alkalisiert man mit 6N-Ammoniaklösung (bei den sauerstoffreien Derivaten mit 2N-Natronlauge) und schüttelt mehrmals mit Chloroform aus. Die organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Zurück bleiben im Falle der sauerstoffreien Verbindungen braune Öle, im Falle der sauerstoffhaltigen Derivate xerosolartige Festsubstanzen die jeweils dünnschichtchromatographisch fast keine Verunreinigungen zeigen.
Aus den Verbindungen *48* wurden so die Cyclisierungsprodukte *60*, aus *49* die Produkte *61*, aus *50* wurde *62* und aus *47* die Verbindungen *71* erhalten. Details zur Cyclisierung von *48-50 c* und *48-50 d* siehe Seite 171 und 184.



3,11b-Dimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij] isochinolin *60a*

Rohausbeute: quantitativ, chromatographisch und NMR-spektroskopisch sauber!

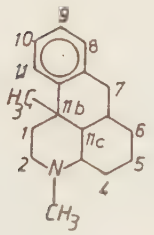
DC: Rf = 0,41 (Fl. 4)

Leicht braunes Öl, das mit der Zeit erstarrte

$C_{18}H_{25}N$ MG 255,40

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.23-6.90 (m, 4H, aromatisch)
3.03-0.83 (überlagerte Signale, insgesamt 21H, darunter bei 2.10 s für -N-CH_3, 1.15 s für 11b-CH_3)



^{13}C-Spektrum in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	141,13	s	148,1[x]	11a
2	135,61	s	135,4[x]	7a
3	129,10	d	129,1[x]	8
4	125,47	d	125,6[x]	(9)
5	124,92 (2C)	2d	125,4/125,8[x]	(10,11)
6	59,22	d	59,39	3a
7	53,01	t	51,94	2
8	49,50	d	46,94	11c
9	42,38	q	42,47	-N-CH_3
10	37,47	t	42,36	1
11	36,96	s	30,38	11b
12	33,59	q		11b-CH_3
13	30,75	t	26,03	7
14	30,11	t	33,12	6
15	29,81	t	29,93	4
16	27,32	d	29,94	6a
17	19,33	t	20,13	5

[x] Werte aus Literatur 51 für Verbindung 19

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 255

Hydrochlorid: Fp 259°C (Ethanol/Ether, weiße Würfel)

$C_{18}H_{26}NCl$ MG 291,87

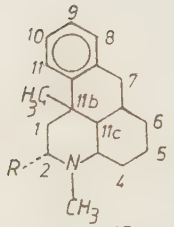
Ber.: C 74,07 H 8,98 N 4,80

Gef.: C 73,88 H 9,04 N 4,79

2β,3,11b-Trimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *61a*

Ausbeute: Rohprodukt quantitativ,
nach Reinigung über Säule 1 (Fl.3) 80%
Leicht braunes Öl
DC: Rf = 0,5 (Fl. 5)
$C_{19}H_{27}N$ MG 269,43

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 7.33-7.00 (m, 4H, aromatisch)
3.07-0.83 (überlagerte Signale, insgesamt 23H,
davon bei 2.13 s für -N-CH_3,
1.17 s für 11b-CH_3,
1.10 d, J= 6Hz, für 2-CH_3)



^{13}C-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	141,73	s	148,1	11a
2	135,55	s	135,4	7a
3	129,22	d	129,1	8
4	125,61	d	125,6	(9)
5	125,03 (2C)	2d	125,4/125,8	(10,11)
6	59,41	d	59,39	3a
7	54,17	d	54,84	2
8	49,42	d	46,94	11c
9	46,42	t	51,46	1
10	37,07	s	30,38	11b
	37,07	q	37,9	-N-CH_3
11	33,62	q		11b-CH_3
12	31,20	t	26,03	7
13	29, 9(2C)	t		6,4
14	27,64	d	29,94	6a
15	21,56	q	19,75	2-CH_3
16	19,72	t	20,13	5

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 269

Hydrochlorid: Fp 181-183°C (Aceton/Ether, weiße Nadeln in Büscheln)

$C_{19}H_{28}NCl$ MG 305,89

Ber.:	C 74,60	H 9,23	N 4,58
Gef.:	C 74,61	H 9,04	N 4,87

2α,3,11b-Trimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *62a*

Ausbeute: Rohprodukt quantitativ,
nach Reinigung über Säule 1 (Fl. 3) 75%

DC: Rf = 0,35 (Fl.5)

Hellbraunes Öl, das mit der Zeit erstarrt: Fp 65-69°C

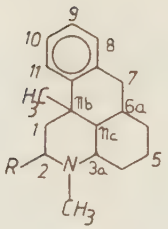
Aus wenig Aceton: weiße Würfel Fp 76-77°C

$C_{19}H_{27}N$ MG 269,43

Ber.:	C 84,70	H 10,10	N 5,20
Gef.:	C 84,56	H 9,84	N 5,37

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.37-6.87 (m, 4H, aromatisch)
3.23-0.87 (überlagerte Signale, insgesamt 20 H, davon bei 2.22 s für -N-CH_3, 1.20 s, für 11b-CH_3,)
0,43 (d, J= 7Hz, 3H, 2-CH_3)



^{13}C-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	142,67	s	148,1	11a
2	134,01	s	435,4	7a
3	128,86	d	129,1	8
4	126,13	d	125,6	(9)
5	124,83	d	125,4	(10)
6	124,53	d	125,8	(11)
7	55,52	d	54,84	3a
8	50,22	d	50,29	2
9	49,65	d	46,94	11c
10	42,68	t	46,91	1
11	38,96	q	37,92	-N-CH_3
12	35,32	q		11b-CH_3
	35,32	s	30,38	11b
13	31,17	t	26,03	7
14	30,17	t	33,12	6
15	29,93	t	29,93	4
16	27,57	d	29,94	6a
17	19,45	t	19,75	5
18	10,48	q	13,75	2-CH_3

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 269

10-Hydroxy-3,11b-dimeth,l-2,3,3a,4,5,c,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *60 b*

Ausbeute: Rohprodukt 98,6%, ohne festen Schmelzpunkt, DC- einheitlich, gut in Methanol löslich

DC: Rf = 0,30 (Fl.6)

$C_{18}H_{25}NO$ MG 271,39

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.13-6.55 (m, 3H, aromatisch)
5.12 (m breit, -OH, ergibt D_2O-Austausch)
3.14-1.00 (überlagerte Signale, insgesamt 21H,
davon bei
2.23 s für $-N-CH_3$,
1.18 s für 11b-CH_3)

^{13}C-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet[x]	Zuordnung
1	155,25	s	153,2 (151,8)	10
2	142,12	s	151,7 (148,5)	11a
3	130,35	d	130,0 (130,5)	8
4	126,36	s	127,5 (128,3)	7a
5	114,08	d	112,7 (112,2)	11
6	112,40	d	111,1 (112,2)	9
7	60,06	d		3a
8	53, 0	t		2
9	48,79	d		11c
10	42,45	q		$-N-CH_3$
11	37,27	s		11b
12	36,89	t		1
13	33,47	q		11b-CH_3
14	30,22(2C)	t		6/7
15	28,98			4
16	27,81	d		6a
17	19,62	t		5

[x]Werte aus Lit. 51 Verbindung Nr.2
Die Werte in Klammern wurden aus der Stammverbindung mit Hilfe der Inkrementwerte für Hydroxyl (Lit 16) errechnet.

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 271

Methoiodid: Fp 262-264°C (Methanol/Ether)
$C_{19}H_{28}NOI$ MG 413,34

Ber.:	C 55,21	H 6,83	N 3,39
Gef.:	C 55,50	H 6,81	N 3,51

10-Hydroxy-2β,3,11b-trimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij] isochinolin *61b*

Ausbeute: 96,5%, Fp: 235-240°C($CHCl_3$) schwer löslich in Chloroform

DC: Rf = 0,20 (Fl. 6)
0,54 (Fl. 7)

Weiße Würfel aus wenig Methanol; Fp 243-245°C

$C_{19}H_{27}NO$ MG 285,42

Ber.:	C 79,95	H 9,54	N 4,91
Gef.:	C 79,75	H 9,60	N 4,83

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.10-6.52 m, 3H, aromatisch)
5.94 (breites Signal für -OH, ergibt D_2O-Austausch)
3.00-0.93 (überlagerte Signale, insgesamt 23H, davon bei
2.22 s für $-N-CH_3$,
1.17 s für $11b-CH_3$
1.13 d, J= 6HZ, für $2-CH_3$)

^{13}C-NMR-Spektrum in d_6-DMSO:

Signal-Nr.	(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Zuordnung
1	154,90	s	10
2	142,23	s	11a
3	129,33	d	8
4	125,12	s	7a
5	112,87	d	11
6	111,29	d	9
7	58,99	d	3a
8	53,70	d	2
9	48,82	d	11c
10	45,73	t	1
11	36,57	s	11b
12	36,33	q	$-N-CH_3$

13	32,97	q	11b-CH_3
14	30,85	t	7
15	29,67	t	(6)
16	28,49	t	(4)
17	27.35	d	6a
18	21,02	q	2-CH_3
19	19,17	t	5

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 285

Methoiodid: Fp 271-275°C (Ethanol/Ether)
$C_{20}H_{30}NOI$ MG 427,37
Ber.: C 56,21 H 7,08 N 3,28
Gef.: C 55,82 H 7,03 N 3,06

10-Hydroxy-2α,3,11b-trimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *62 b*

Ausbeute: Rohprodukt 100%, chromatographisch fast sauber
Dc: Rf = 0,08 (Fl. 6)
0,37 (Fl. 7)
$C_{19}H_{27}NO$ MG 285,42

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 7.30 (breites Signal, ergibt D_2O-Austausch,-OH)
7.03-6.43 (m, 3H, aromatisch)
3.33-1.00 (überlagerte Signale, insgesamt
20 H, davon bei
2.10 s für -N-CH_3,
1.18 s für 11b-CH_3)
0.58 (d, J= 7Hz, 3H, 2-CH_3)

^{13}C-NMR-Spektrum in d_6-DMSO (T= 353°K):

Signal-Nr.	(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Zuordnung
1	154,75	s	10
2	143,92	s	11a
3	129,56	d	8
4	124,26	s	7a
5	112,90	d	11
6	112,82	d	9
7	55,09	d	3a
8	50,25	d	2
9	49,21	d	11c
10	42,34	t	1
11	? (LM!)	?	$-N-CH_3$
12	35,41	s	11b
	35,41	q	$11b-CH_3$
13	31,12	t	7
14	30,30	t	6
15	28,96	t	4
16	27,78	d	6a
17	19,39	t	5
18	10,90	q	$2-CH_3$

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 285

Methoiodid: Fp 270°C (Ethanol)

$C_{20}H_{30}NOI$ MG 427,37

Ber.:	C 56,21	H 7,08	N 3,28
Gef.:	C 56,04	H 7,22	N 3,48

3-Hydroxy-3,11b-dimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *60e*

Ausbeute: 52,5 % Rohprodukt Fp 266-270°C unter Schwarzfärbung
sehr schwer löslich in Methanol und Chloroform

DC: Rf = 0,87 (Fl.7)

Fp: 283-288 °C (aus Ethanol mit Kohle umkristallisiert)
weißes amophes Pulver

$C_{18}H_{25}NO$ MG 271,39

Ber.:	C 79,66	H 9,28	N 5,16
Gef.:	C 79,56	H 9,37	N 5,30

^{1}H-NMR-Spektrum in d_4-Methanol/DCl/D_2O:
δ(ppm) = 7.17-6.62 (m, 3H, aromatisch)
3.00-1.15 (überlagerte Signale, davon bei
2.70 s für -N-CH_3,
1.23 s für 11b-CH_3)

^{13}C-NMR-Spektrum in d_4-Methanol/CDI/D_2O:

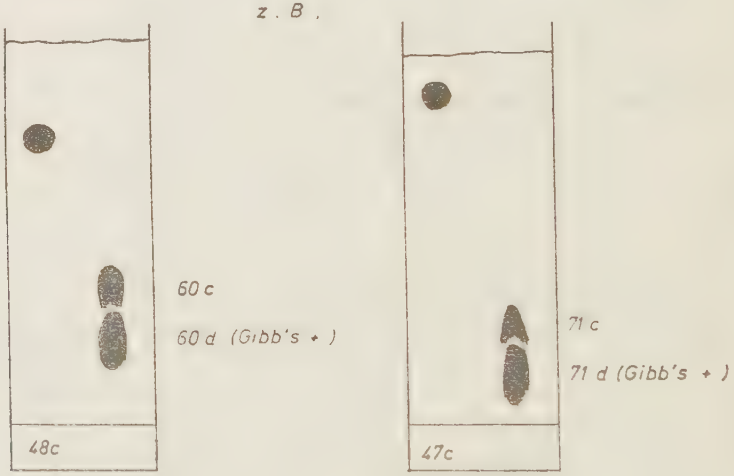
Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	156,29	s	156,0	8
2	141,09	s	142,53	11a
3	128,61	d	126,32	10
4	123,61	s	122,9	7a
5	117,03	d	117,6	11
6	113,58	d	112,77	9
7	63,24	d		

Die weiteren Signale im Aliphatenbereich waren wegen der geringen Substanzmenge, der Lösungsmittelsignale und eines technischen Defekts nicht sicher zu identifizieren.

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 271

Cyclisierung der 3-Methoxybenzyl-Derivate *47-50 c*
zu den Decahydro-1H-dibenz[f,ij] isochinolinen *60-62u.71 c,d* .

Bei der Cyclisierung der 3-methoxybenzyl substituierten Octahydrochinoline *47-50 c* entstehen jeweils zwei Hauptprodukte, die auf dem Dünnschichtchromatogramm deutlich getrennt zu erkennen sind. Beide Flecke können mit Dragendorff's Reagenz detektiert werden, nur der untere Punkt allerdings ergibt mit Gibb's Reagenz eine dunkle Blaufärbung [107,108]; dies deutet auf ein para-unsubstituiertes Phenol hin.



Die Rohprodukte werden säulenchromatographisch in die beiden Isomeren getrennt (Säule 1, bzw. 2, Fließmittel 4). Dabei müssen die Rohprodukte in relativ viel Chloroform/ Methanol gelöst bzw. suspendiert auf die Säulen aufgetragen werden. Das Kieselgel wurde mit Fließmittel 2 angesetzt.

Die 9-Hydroxy-Isomeren *60-62,71 c* können auch dadurch sauber abgetrennt werden, daß das Lösungsmittel ($CHCl_3$) nach der Aufarbeitung nicht vollständig abdestilliert wird. Aus dem Rückstand kristallisieren zuerst die 9-Hydroxy-Verbindungen *60-62,71 c* aus.

9-Hydroxy-3,11b-dimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b.11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *60c*

Ausbeute: 270 mg (54%) aus 500 mg Rohprodukt über Säule erhalten.
Fp 237-250°C unter Schwarzfärbung
Die Substanz ist schwer in Chloroform und Methanol löslich und kann aus beiden kristallin in Tafeln erhalten werden.

DC: Rf = 0,37 (Fl.6)
0,56 (Fl.7)

Fp: 259-261 °C (Chloroform)

$C_{18}H_{25}NO$ MG 271,39

Ber.:	C 79,66	H 9,28	N 5,16
Gef.:	C 79,47	H 9,28	N 5,14

^{1}H-NMR-Spektrum in d_4-Methanol/DCl/D_2O:

δ(ppm) = 7.11 (d, J= 8Hz,1 H aromatisch)
6.64 (d, J= 8Hz und überlagertes s, 2H aromatisch)
3.04-1.32 (überlagerte Signale, darunter bei 2.74 breites s für -N-CH_3)
1.22 (s, 3H, 11b-CH_3)

^{13}C-NMR-Spektrum in d_4-Methanol/DCl/D_2O:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	156,71	s	152,37	9
2	137,93	s	137,0	7a
3	130,60	s	133,83	11a
4	127,15	d	126,32	11
5	117,03	d	116,4	8
6	115,46	d	112,22	10
7	63,12	d		3a
8	53,91	t		2
9	49,42	d		11c
10	41,12	q		-N-CH_3
11	37,13	s		11b
12	35,61	t		1

13	33,13	q	$11b\text{-}CH_3$
14	30,22		(7)
15	29,98		(6)
16	29,37		(4)
17	29,13		(6a)
18	20,29	t	5

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e= 271

11-Hydroxy-3,11b-dimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11c,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *60d*

Ausbeute: 170 mg (34%) aus 500 mg Rohprodukt über Säule abgetrennt.
Die Substanz kristallisiert aus Chloroform; weiße Tafeln Fp 213°C

DC: Rf = 0,48 (Fl. 7)

$C_{18}H_{25}NO$ MG 271,39

Ber.:	C 79,66	H 9,28	N 5,16
Gef.:	C 79,45	H 9,14	N 5,30

^{1}H-NMR-Spektrum in d_4-Methanol/DCl/D_2O:
δ(ppm) = 7.05-6.51 (m, 3H, aromatisch)
3.78 (m, J= 14Hz, 1H aliphatisch)
3.10-1.48 (überlagerte Signale, davon bei
2.73 s für $-N\text{-}CH_3$
1.34 s für $11b\text{-}CH_3$)

^{13}C-NMR-Spektrum in d_4-Methanol/DCl/D_2O:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	157,31	s	151,8	11
2	138,99	s	137,08	7a
3	128,23	d	126,87	9
4	125,70	s	128,43	11a
5	122,51	d	121,8	8
6	114,93	d	112,2	10
7	63,00	d		3a
8	54,62	t		2
9	51,36	d		11c
10	41,12	q		-N-CH_3
11	38,37	s		11b
12	34,60	q		11b-CH_3
13	30,22			7
14	30,02			6
15	29,28(2C)			4, 1
16	28,47	d		6a
17	20,19	t		5

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 271

Methojodid: Fp 273-276°C (Ethanol/Ether)

$C_{19}H_{28}NOI$ MG 413,34

Ber.: C 55,21 H 6,82 N 3,38

Gef.: C 55,12 H 6,81 N 3,39

3-Hydroxy-2,3,11b-trimethyl-1-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *61c*

Ausbeute: 200 mg (40%) aus 500 mg Rohprodukt

Fp 224-232°C

sehr schwer in Chloroform löslich

DC: Rf = 0,37 (Fl.S.)

$C_{19}H_{27}NO$ MG 285,43

Fp: 252-256°C (Ethanol)

Ber.:	C 79,95	H 9,54	N 4,91
Gef.:	C 80,07	H 9,59	N 5,01

^{1}H-NMR-Spektrum in d_4-Methanol/DCl/D_2O:

δ(ppm) = 7.10 (d, J= 8Hz, 1H aromatisch)
6.70 (d, J= 8Hz, und überlagertes s, 2H aromatisch)
3.13-1.15 (überlagerte Signale, davon bei
2.73 s für -N-CH_3,
1.44 d, J= 6Hz, für 2-CH_3
1.20 s für 11b-CH_3)

^{13}C-NMR-Spektrum in d_4-Methanol/DCl/D_2O:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	156,30	s	152,5	9
2	137,57	s	136,95	7a
3	131,09	s	134,43	11a
4	127,08	d	126,43	11
5	116,90	d	116,5	8
6	115,44	d	112,33	10
7	63,81	d		3a
8	59,38	d	2	2
9	49,34			11c
10	44,20	t		1
11	37,28	s		11b
12	36,72	q		-N-CH_3
13	33.13	q		11b-CH_3
14	29,90(2C)			
15	29,59			
16	29,39			
17	20,53	t		5
18	18,79	q		2-CH_3

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 285

Hydrochlorid: Fp > 280°C (Ethanol/Ether)

$C_{19}H_{28}NOCl$ MG 321,89

Ber.:	C 70,89	H 8,77	N 4,35
Gef.:	C 71,10	H 8,82	N 4,59

11-Hydroxy-2,3,11b-trimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *6/d*

Ausbeute: 100 mg (20%) aus 500 mg Rohprodukt über Säule abgetrennt.

Fp 108-122°C

DC: Rf = 0,26 (Fl.6)

$C_{19}H_{27}NO$ MG 285,43

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in d_4-Methanol/DCl/D_2O:

δ(ppm) = 7.25-6.49 (m, 3H, aromatisch)

3.73 (dd, J= 15Hz, J = 2Hz, 1H)

3.13-1.08 (überlagerte Signale, davon bei

2.74 s für -N-CH_3

1.39 d, J= 6Hz, für 2-CH_3

1.31 s für 11b-CH_3)

^{13}C-NMR-Spektrum der Base in d_4-Methanol/DCl/D_2O:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	157,33	s	151,99	11
2	138,73	s	136,95	7a
3	128,11	d	127,00	9
4	126,07	s	129.03	11a
5	122,53	d	121,92	8
6	114,97	d	112,33.	10
7	63,94	d		3a
8	60,37	d		2
9	51,69	d?		11c

10	43,35	q?	$-N-CH_3$
11	38,61	s	11b
12	37,04	q?	$11b-CH_3$
13	30,20		(7)
14	29,81		(6)
15	29,54(2C ?)		(4 und 1)
16	28,47	d	6a
17	20,55	t	5
18	18,89	q	$2-CH_3$

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 285

Methoiodid: Fp 240-245°C (Ethanol/Ether)

$C_{20}H_{30}NOI$ MG 427,37

Ber.:	C 56,21	H 7,08	N 3,28
Gef.:	C 56,03	H 7,02	N 3,27

9-Hydroxy-2α,3,11b-trimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b-11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *62c*

Abtrennung des 11-Hydroxyisomers *62d* :
Nach der Aufarbeitung wird die Chloroformphase nur bis zu einem Restvolumen von etwa 1-2 ml einrotiert. Aus dieser Lösung kristallisiert nur das 9-Hydroxy-Isomere aus. Aus der Mutterlauge kann dann über Säule *62d* rein erhalten werden (siehe Seite 176).

Ausbeute: 300 mg, (65 %)
Fp: 244-248°C (Chloroform)

Fp: 247-256°C (Ethanol)

$C_{19}H_{27}NO$ MG 285,43

Ber.: C 79,95 H 9,54 N 4,91

Gef.: C 79,71 H 9,54 N 4,96

^{1}H-NMR-Spektrum in d_4-Methanol/DCl/D_2O:

δ(ppm) = 7.17 (d, J= 8Hz, Teil eines AB-Systems, H-11)

6.72-6.50 (m, 2H, zweiter Teil des AB-Systems, in der Spitze gespalten H-10 und überlagernd H-8)

3.90-1.50 (überlagerte Signale, darunter bei 2.70 s für N-CH_3

1.21 (s, 3H, 11b-CH_3)

0.84 (d, J= 7HZ, 2-CH_3)

Ein ^{13}C-NMR-Spektrum wurde von der entsprechenden Methoxyverbindung *62 i* angefertigt.

11-Hydroxy-2α,3,11b,trimeth,1-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b-11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *62 d*

Nach der Abtrennung von *62 c* wurde der Rückstand der Mutterlauge chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 100 mg (20 %)

Fp: 237-243 °C (Ethanol oder Chloroform)

DC: Rf = 0,16 (Fl. 6)

$C_{19}H_{27}NO$ MG 285,43

Ber.: C 79,95 H 9,54 N 4,91

Gef.: C 79,80 H 9,41 N 4,99

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 6.86 (t, J= 7Hz, 1H, H-9)
6.58 (d, J= 7Hz, 1H, H-10)
6.25 (d, J= 7Hz, 1H, H-8)
3.60-1.0 (überlagerte Signale, insgesamt 21H, davon bei
2.23 s für -N-CH_3
1.34 s für 11b-CH_3
0.59 (d, J= 7Hz, 3H, 2-CH_3)

3,11b-Dimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin: 71a

Ausbeute: Rohprodukt 100%, NMR-sauber
braunes Öl
DC: Rf: 0,51 (Fl.4)
$C_{18}H_{25}N$ MG 255,40

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.32-6.93 (m, 4H aromatisch)
3.22-0.87 (überlagerte Signale, insgesamt 21H,
[illegible]
2.33 s für N-CH_3,
1.15 s für 11b-CH_3)

^{13}C-NMR-Spektrum in [illegible]:

Signal-Nr.	δ	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
[illegible]	146,12	[illegible]	144,1	11a
[illegible]	134,04	s	135,4	7a
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	2d	125,3/125,6	(10/11)

5	123,74	d	125,4	(9)
6	61,37	d	63,94	3a
7	52,62	t	51,94	2
8	48,80	d	49,64	11c
9	41,89	q		n-CH_3
10	36,77	t	37,81	(1)
11	36,50	t	30,56	(7)
12	35,20	s		11b
13	34,17	t	35,82	6
14	30,54	d	32,64	6a
15	29,96	t	29,93	4
16	23,42	t	24,66	5
17	22,99	q		11b-CH_3

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 255

Pikrat: Fp: 218-220°C (Aceton)

$C_{24}H_{28}N_4O_7$ MG 284,51

Ber.:	C 59,50	H 5,83	N 11,56
Gef.:	C 59,37	H 5,77	N 11,55

10-Hydroxy-3,11b-dibrom-1-2,3,3a,4,5,6-hexa-1,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *71b*

Ausbeute: Rohprodukt 70% , DC-sauber

DC: Rf = 0,35 (Fl. 6)

Fp: 210-216°C (aus wenig Ethanol)

$C_{18}H_{25}NO$ MG 271,39

Ber.:	C 79,66	H 9,29	N 5,16
Gef.:	C 79,28	H 9,10	N 5,14

^{1}H-NMR-Spektrum in d_4-Methanol:

δ(ppm) = 6.93-6.43 (m, 3H, aromatisch)
3.18-0.83 (überlagerte Signale, insgesamt 22H, davon bei
2.43 s für N-CH_3
1.15 s für 11b-CH_3)

^{13}C-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet[x]	Zuordnung
1	154,84	s	153,2(152,2)	10
2	147,27	s	151,7(147,5)	11a
3	129,25	d	132,0(129,8)	8
4	124,80	s	127,5(126,7)	7a
5	113,95	d	112,7(112,6)	(1)
6	111,41	d	111,1(111,0)	(9)
7	61,61	d		3a
8	52,68	t		2
9	48,38	d		11c
10	42,17	q		N-CH_3
11	36,32			(1)
12	36,05			(7)
13	35,26	s		11b
14	34,29			6
15	30,78			6a
16	29,87			4
17	29,42			
18	23, C			5
19	22,84	q		11b-CH_3

[x]Werte aus Lit.51Verbindung Nr.2
Die Werte in Klammern wurden aus der Stammverbindung, mit Hilfe der Inkrementwerte für -OH (Lit. 16) errechnet.

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 271

9-Hydroxy-3,11b-dimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *71c*

Ausbeute: 200 mg (40%) aus 500 mg Rohprodukt nach Abtrennung über Säule 1.

DC: Rf = 0,62 (Fl.-)

Fp: 207-208 °C (aus Chloroform)

$C_{18}H_{25}NO$ MG 271,39

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in d_6-DMSO:

δ(ppm) = 7.05 (d, J= 8Hz, Teil eines AB-Systems, 1H)
6.55 (2. Teil des AB-Systems u. überlagertes s, 2H)
3.13-0.77 (überlagerte Signale, davon bei 2.32 s für N-CH_3
1.07 s für 11b-CH_3)

^{13}C-NMR-Spektrum in d_6-DMSO bei T = 353°K:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	154,74	s	150,64	9
2	137,27	s	138,82	11a
3	134,78	s	135,44	7a
4	124,57	d	126,7	11
5	114,28	d	115,7	8
6	112,97	d	112,64	10
7	60,87	d		3a
8	52,15	t		2
9	49,18	d		11c
10	41,46			N-CH_3
11	36,64			(1)
12	36,58			(7)
13	34,28	s		11b
14	34,04			6
15	30,22			6a
16	29,70			4
17	23,13			5
18	22,83	q		11b-CH_3

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 271

Methoiodid: Fp 278-281 °C (Ethanol/Ether)
$C_{19}H_{28}NOI$ MG 413,34
Ber.: C 55,21 H 6,83 N 3,39
Gef.: C 55,13 H 6,89 N 3,38

11-Hydroxy-3,11b-dimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *71d*

Ausbeute: 180 mg (36%) aus 500 mg Rohprodukt nach Abtrennung über Säule
DC: Rf = 0,50 (Fl. 7)
Fp: 228-236 °C Rohprodukt
Fp: 252-258 °C (aus Chloroform)

$C_{18}H_{25}NO$ MG 271,39
Ber.: C 79,66 H 9,28 N 5,16
Gef.: C 79,23 H 9,15 N 5,45

^{1}H-NMR-Spektrum in d_6-DMSO:
δ(ppm) = 6.95-6.28 (m, 3H, aromatisch)
3.66 (breites Signal für -OH)
3.3-0.78 (überlagerte Signale, davon bei
2.22 s für N-CH_3
1.23 s für 11b-CH_3)

^{13}C-NMR-Spektrum in d_6-DMSO bei T = 353 °K:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	155,65	s	152,24	11
2	136,21	s	135,44	7a
3	132,03	s	133,4	11a
4	125,66	d	125,14	9
5	119,48	d	121,1	8
6	113,52	d	112,64	10

7	60,03	d	3a
8	52,39	t	2
9	51,27	d	11c
10	41,76	?	$N\text{-}CH_3$
11	38,94		1
12	36,28	s	11b
13	35,34		(7)
14	33,70		6
15	30,19		6a
16	29,61		4
17	22,68		5
18	17,71	q	$11b\text{-}CH_3$

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 271

20) Dehydrierung der Dimethoxyperhydrochinoline *48-50 d* zu den Acetoxy- bzw. Dimethoxy-decahydro-1H-dibenz[f,i]isochinolinen *60-62 f, 60g*.

Die entsprechenden Octahydrochinoline *48-50 d* werden mit der zehnfachen Menge an Bromwasserstoffsäure 16 Stunden bei 135-140°C unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die überschüssige Bromwasserstoffsäure im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Zurück bleiben rötlich-braune pulvrige Substanzen (Hydrobromide) *80-82*.

a) Acetyl-Derivat:

1,4 g des Hydrobromids *80* wird mit 8 g Acetanhydrid versetzt; die entstandene Suspension wird im Wasserbad auf 75°C erwärmt, wobei Lösung eintritt. Nachdem man noch drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt hat, läßt man anschließend die Mischung über Nacht stehen. Zur Aufarbeitung wird etwas Eis zum Ansatz gegeben und das überschüssige Acetanhydrid unter Eiskühlung durch Zugabe von 10 ml 2N-Salzsäure hydrolysiert. Nun wird

-weiterhin unter Eiskühlung- mit 2N-Natronlauge alkalisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der Chloroformphasen mit Kaliumcarbonat wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Zurück bleibt ein braunes Öl, das über Säule 1 (Fl. 4) gereinigt wird. (*60g*)

b) Dimethoxy-Derivate *60-62 f* .
Zur Darstellung der Dimethoxy-substituierten Verbindungen *60-62 f* werden die nach dem Abdestillieren der Bromwasserstoffsäure erhaltenen Hydrobromide *80-82* in Methanol gelöst und mit einem Überschuß an Diazomethan (in Ether/Ethanol) versetzt. Nach dreistündigem Stehen wird eventuell noch vorhandenes Diazomethan durch Einleiten von Stickstoff ausgetrieben und danach das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.
Die zurückbleibenden Öle werden über Säule 2 (Fl. 4) gereinigt.
Ansätze: 0,5-1,0 g Olefin

9,10-Diacetoxy-3,11b-dimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *60g*

Rohausbeute: 900 mg (56,5%)
Nach Reinigung über Säule: 300 mg
leicht braunes Öl

DC: Rf = 0,10 (Fl. 7)

$C_{22}H_{29}NO_4$ MG 371,48

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 7.08 (s, 1H, aromatisch, H-11)
6.97 (s, 1H, aromatisch, H-8)
3.07-0.97 (überlagerte Signale, insgesamt 27H, davon bei
2.27 s für 2 mal $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$
2.20 s für $N-CH_3$
1.19 s für $11b-CH_3$)

^{13}C-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	167,69(2C)	s		O-<u>C</u>O-CH_3
2	139,73(2C)	s	141,5/142,07	10/9
3	139,28	s	140,13	11a
4	134,34	s	134,61	7a
5	123,19	d	124,0	8
6	119,65	d	119,82	11
7	59,16	d		3a
8	52,71	t		2
9	48,81	d		11c
10	42,17	q		N-CH_3
11	37,35			1
12	36,96	s		11b
13	33,29	q		11b-CH_3
14	30,44			7
15	29,81			6
16	29,29			4
17	27,23	d		6a
18	20,12(2C)	q		O-CO-<u>C</u>H_3
19	19,21	t		5

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 371

Methoiodid: Fp 240-245 °C (Ethanol/Ether)

$C_{23}H_{32}NO_4I$ MG 513,4

Ber.: C 53,81 H 6,28 N 2,73

Gef.: C 54,00 H 6,32 N 2,72

<u>9,10-Dimethoxy-3,11b-dimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *60f*</u>

Ausbeute: nach Säulenreinigung: 55%

DC: Rf = 0,42 (Fl. 6)

Fp: 92-94 °C (Aceton)

$C_{20}H_{29}NO_2$ MG 315,46

Ber.: C 76,15 H 9,27 N 4,44

Gef.: C 76,00 H 9,20 N 4,40

^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 6,82 (s, 1H, aromatisch H-11)
6.67 (s, 1H, aromatisch H-8)
3.9 (s, 6H, 2 mal $-OCH_3$)
3.07-0.90)(überlagerte Signale,
insgesamt 21H, davon bei
2.22 s für $N-CH_3$
1.20 s für $11b-CH_3$

^{13}C-NMR-Spektrum in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	147,12	s	140,97	9
2	146,82	s	140,42	10
3	132,89	s	133,93	11a
4	127,86	s	128,41	7a
5	111,93	d	115,30	8
6	108,59	d	111,12	11
7	59,31	d		3a
8	55,80	q		$-OCH_3$
9	55,28	q		$-OCH_3$
10	52,86	t		2
11	49,16	d		11c
12	42,11	q		$-N-CH_3$
13	37,35	t		1
14	36,56	s		11b
15	33,20	q		$11b-CH_3$
16	30,38	t		7
17	29,96	t		6
18	29,38	t		4
19	27,51	d		6a
20	19,30	t		5

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ m/e = 315

3,10-Dimethoxy-2β,3,11b-trimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin (6f)

Ausbeute: nach Säulenreinigung 58%

DC: Rf = 0,61 (Fl. 6), farbloses Öl

$C_{21}H_{31}NO_2$ MG 329,49

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 6.85 (s, 1H, aromatisch, H-11)
6.67 (s, 1H, aromatisch, H-8)
3.9 (s, 6H, 2 mal $-OCH_3$)
3.07-0.93(überlagerte Signale, insgesamt 23H. davon bei
2.20 s für $-N-CH_3$
1.18 s für 11b-CH_3
1.15 d, J= 6Hz, für 2-Methyl)

^{13}C-NMR-Spektrum der Base im $CDCl_3$:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	147,00	s	141,11	9
2	146,67	s	140,53	10
3	133,25	s	134,53	11a
4	127,52	s	128,35	7a
5	111,71	d	115,42	8
6	108,44	d	111,23	11
7	59,25	d		3a
8	55,71	q		$-OCH_3$
9	55,16	q		$-OCH_3$
10	54,04	d		2
11	48,89	d		11c
12	46,19	t		1
13	36,56	q		$-N-CH_3$
14	36,47	s		11b
15	33,08	q		11b-CH_3
16	30,72	t		7
17	29,66	t		6
18	29,26	t		4

19	27,63	d	6a
20	21,08	q	2-CH_3
21	19,51	t	5

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 329

Methoiodid: Fp 248-252°C (Aceton/Ether)
$C_{22}H_{34}NO_2I$ MG 471,42
Ber.: C 56,05 H 7,27 N 2,97
Gef.: C 55,72 H 7,26 N 3,26

9,10-Dimethoxy-2α,3,11b-trimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin (2f)

Ausbeute: nach Säulenreinigung: 55%
leicht braunes Öl
DC: Rf = 0,38 (Fl.5)
$C_{21}H_{31}NO_2$ MG 329,49

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 6,92 (s, 1H, aromatisch, H-11)
6,63 (s, 1H, aromatisch, H-8)
3.9 (s,6H, 2 mal -OCH_3)
3.43-0.87 (überlagerte Signale,
insgesamt 20H, davon bei
2.27 s für -N-CH_3
1.23 s für 11b-CH_3
0.50 (d, J= 7Hz, 3H, 2-CH_3)

^{13}C-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	146,76(2C)	s	141,63	9/10
2	135,01	s	135,47	11a
3	126,68	s	126,81	7a
4	111,59	d	115,00	8
5	110,02	d	110,73	11
6	55,74(2C)	q,d		3a/-OCH_3
7	55,34	q		-OCH_3
8	50,47	d		2
9	49,80	d		11c
10	43,04	t		1
11	39,17	q		-N-CH_3
12	35,29(2C)	s,q		11b-CH_3/11b
13	31,35	t		7
14	30,38	t		6
15	29,81	t		4
16	27,99	d		6a
17	19,66	t		5
18	10,79	q		2-CH_3

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 329

Methojodid: Fp 274-282°C (Aceton/Ether)

$C_{22}H_{34}NO_2I$ MG 471,42

Ber.: C 56,05 H 7,27 N 2,97

Gef.: C 56,01 H 7,30 N 2,82

21) Methylierung hydroxyl-substituierter Cyclisierungsprodukte *60-62b-e* mit Diazomethan zu den Methoxyderivaten *60-62 h-k*.

Die entsprechenden Cyclisierungsprodukte *60-62 b-e* werden in möglichst wenig Methanol gelöst und mit einem Überschuß an Diazomethan[111,112] in Ether/Ethanol versetzt. Nach etwa 30 minütigem Stehen wird die Vollständigkeit der Methylierung dünnschichtchromatographisch überprüft. Eventuell läßt man noch über Nacht stehen. Danach wird überschüssiges Diazomethan mit Stickstoff entfernt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der ölige Rückstand wird in wenig Chloroform aufgenommen und über Säule 2 gereinigt.(Fl.4)
Größe der Ansätze: 200- 500 mg

10-Methoxy-3,11b-dimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *60j*

Ausbeute: 50% leicht braunes Öl
DC: Rf = 0,48 (Fl.6)
$C_{19}H_{27}NO$ MG 285,43

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 7.23-6.63 (m, 3H, aromatisch)
3.83 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.07-0.83 (überlagerte Signale,
insgesamt 21H, davon bei
2.17 s für $-N-CH_3$
1.0 s für 11b-CH_3)

^{13}C-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	157,69	s	155,12	10
2	142,61	s	142,03	11a
3	130,07	d	130,0	8
4	127,89	s	127,51	7a
5	110,89	d	110,77	9
6	110,77	d	110,22	11
7	59,46	d		3a
8	54,89	q		$-OCH_3$
9	53,16	t		2
10	49,56	d		11c
11	42,47	q		$-N-CH_3$
12	37,68	t		1
13	37,35	s		11b
14	33,59	q		11b-CH_3
15	30,87	t		7
16	30,27	t		6
17	29,08	t		4
18	27,60	d		6a
19	19,48	t		5

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 285

Hydrochlorid: Fp 223-225°C (Aceton), weiße Nadeln

$C_{19}H_{28}NOCl$ MG 321,89

Ber.: C 70,90 H 8,77 N 4,35

Gef.: C 70,91 H 8,79 N 4,40

<u>10-Methoxy-2β,3,11c-trimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *61j*</u>

Ausbeute: 54% [illegible]

DC: Rf = 0,62 [illegible]

[illegible]

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.12-6.53 (m, 3H, aromatisch)
3.77 (s, 3H $-OCH_3$)
2.98-0.83 (überlagerte Signale, davon bei
2.13 s für $-N-CH_3$
1.17 s für 11b-CH_3
1.1 d, J= 6Hz, für 2-CH_3, teilweise überdeckt)

^{13}C-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	157,36	s	155,23	10
2	141,97	s	142,63	11a
3	129,80	d	130,12	8
4	126,92	s	127,45	7a
5	110,38(2C)	2d	110,3	9/11
6	59,52	d		3a
7	54,49(2C)	q,d		$-OCH_3$/2
8	48,10	d		11c
9	45,01	t		1
10	36,84	s		11b
11	35,87	q		$-N-CH_3$
12	32,90	q		11b-CH_3
13	30,11			7
14	29,35	t		6
15	28,35	t		4
16	27,38	d		6a
17	20,42	q		2-CH_3
18	19,27	t		5

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 299

Methoiodid: Fp 252-254°C (Aceton/Ethanol/Ether)
$C_{21}H_{32}NOI$ MG 441,39
Ber.: C 57,14 H 7,31 N 3,17
Gef.: C 57,05 H 7,36 N 3,17

10-Methoxy-2α,3,11b-trimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dicenz[f,ij]isochinolin *62j*

Ausbeute: 56% hellbraunes Öl

DC: Rf = 0,42 (Fl. 6)

$C_{20}H_{29}NO$ MG 299,46

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.2-6.6 (m, 3H, aromatisch)
3.82 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.38-0.87 (überlagerte Signale, insgesamt 20 H, davon bei
2.23 s für $-N-CH_3$
1.20 s für 11b-CH_3)
0.42 (d, J= 7Hz, 3H, 2-CH_3)

^{13}C-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	157,21	s	154,73	10
2	144,34	s	143,57	11a
3	129,95	d	129,76	8
4	126,62	s	125,9	7a
5	111,90	d	111,43	9
6	110,96	d	110,13	11
7	55,77	d		3a
8	54,83	q		$-OCH_3$
9	50,53	d		2
10	49,89	d		11c
11	43,11	t		1
12	39,23	q		$-N-CH_3$
13	35,67	s		11b
14	35,53	q		11b-CH_3
15	31,47	t		7
16	30,47	t		6
17	29,38	t		4
18	27,99	d		6a
19	19,72	t		5
20	10,82	q		2-CH_3

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 299

Methojodid: Fp 284-288°C (Aceton/Ethanol)
$C_{21}H_{32}NOI$ MG 441,39
Ber.: C 57,14 H 7,31 N 3,17
Gef.: C 57,03 H 7,39 N 3,21

9-Methoxy-3,11b-dimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11c,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *60i*

Ausbeute: 50% hellbraunes Öl
DC: Rf = 0,50 (Fl. 6)
$C_{19}H_{27}NO$ MG 285,43

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 7.23 (d, J= 9Hz, 1H, Teil eines AB-Systems)
6.80 (d, J= 9Hz, 2H, Teil des AB-Systems und überlagertes s, jeweils Aufspaltung in der Spitze)
3.80 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.10-0.90 (überlagerte Signale, insgesamt 21H, davon bei 2.20 s für $-N-CH_3$ 1.17 s für 11b-CH_3)

^{13}C-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	156,97	s	155,67	9
2	137,01	s	136,51	7a
3	133,10	s	133,03	11a
4	126,01	d	125,32	11
5	113,59	d	114,4	8
6	112,05	d	110,22	10

7	59,46	d	3a
8	54,68	q	$-OCH_3$
9	52,92	t	2
10	49,25	d	11c
11	42,17	q	$-N-CH_3$
12	37,11	t	1
13	36,38	s	11b
14	33,50	q	$11b-CH_3$
15	30,38		7
16	30,05		6
17	29,96		4
18	27,51	d	6a
19	19,36	t	5

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 285

Methojodid: Fp 243-245°C (Aceton/Ethanol/Ether)
$C_{20}H_{30}NOI$ MG 427,37
Ber.: C 56,21 H 7,08 N 3,28
Gef.: C 56,03 H 7,08 N 3,42

9-Methoxy-2β,3,11b-trimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *61i*

Ausbeute: 53%, helles Öl
DC: Rf = 0,60 (Fl. 6)
$C_{20}H_{29}NO$ MG 299,46

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 7.27 (d, J= 9Hz, 1H, Teil eines AB-Systems)
6.80 (zweiter Teil des AB-Systems und überlagertes s, 2H)
3.80 (s, 3H, $-OCH_3$)

3.10-0.77 (überlagerte Signale,
insgesamt 23 H, davon bei
2.17 s für $-N-CH_3$
1.16 s für $11b-CH_3$
1.13 d, J= 6Hz, für $2-CH_3$,
teilweise überdeckt)

^{13}C-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	156,91	s	155,81	9
2	136,82	s	136,45	7a
3	133,83	s	133,63	11a
4	126,01	d	125,93	11
5	113,53	d	114,52	8
6	112,02	d	110,33	10
7	59,37	d		3a
8	54,65	q		$-OCH_3$
9	54,16	d		2
10	49,41	d		11c
11	46,38	t		1
12	36,93	q		$-N-CH_3$
13	36,44	s		11b
14	33,56	q		$11b-CH_3$
15	31,11			7
16	30,17			6
17	29,90			4
18	27,75	d		6a
19	21,42	q		$2-CH_3$
20	19,69	t		5

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 299

Methoiodid: Fp 189-192 °C (Ethanol)
$C_{21}H_{32}NOI$ MG 441,39
Ber.: C 57,14 H 7,31 N 3,17
Gef.: C 57,17 H 7,55 N 3,17

9-Methoxy-2α, 3,11b-trimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin 62i

Ausbeute: 50% braunes Öl
DC: Rf = 0,42 (Fl. 6)
$C_{20}H_{29}NO$ MG 299,46

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

δ(ppm) = 7.27 (d, J= 8Hz, 1H, Teil eines AB-Systems)
6.73 (zweiter Teil des AB-Systems, und bei 6.68 überlagertes s, 2H)
3.80 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.43-0.87 (überlagerte Signale, insgesamt 20 H, davon bei 2.25 s für $-N-CH_3$ 1.20 s für 11b-CH_3)
0.47 (d, J= 7Hz, 3H, 2-CH_3)

^{13}C-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	156,69	s	156,33	9
2	135,58	s	134,91	7a
3	135,19	s	134,57	11a
4	127,43	d	125,43	11
5	113,08	d	114,16	8
6	111,80	d	110,13	10
7	55,71	d		3a
8	54,59	q		$-OCH_3$
9	50,41	d		2
10	49,95	d		11c
11	42,89	t		1
12	39,17	q		$-N-CH_3$
13	35,47	q		11b-CH_3
14	34,99	s		11b
15	31,38			7
16	30,50			6
17	30,35			4

18	27,87	d	6a
19	19,66	t	5
20	10,76	q	2-CH_3

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 299

Methojodid: Fp 261-266 °C (Aceton, Rohprodukt)
$C_{21}H_{32}NOI$ MG 441,39
Ber.: C 57,14 H 7,31 N 3,17
Gef.: C 56,90 H 7,32 N 2,89

11-Methoxy-3,11b-dimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *60k*

Auch nach 7-tägigem Stehen und erneutem Versetzen mit Diazomethan und weiteren 7 Tagen konnte nur eine teilweise Umsetzung beobachtet werden!
Ausbeute: 25% braunes Öl
DC: Rf = 0,56 (Fl.6)
$C_{19}H_{27}NO$ MG 285,43

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 7.33-6.6 (m, 3H, aromatisch)
3.83 (s, 3H, -OCH_3)
3.5-0.77(überlagerte Signale, davon bei
2.17 s für -N-CH_3
1.27 s für 11b-CH_3)

^{13}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	158,91	s	155,1	11
2	138,73	s	136,5	7a
3	129,86	s	126,4	11a
4	126,04	d	126,3	9

5	122,35	d	121,0	8
6	108,9	d	110,2	10
7	59,67	d		3a
8	54,95	q		$-OCH_3$
9	54,13	?		2
10	51,98	d		11c
11	42,74	q		$-N-CH_3$
12	38,29	s		11b
13	36,65	(t)		
14	31,26	(t)		
15	30,72	(t)		
16	30,20	(t)		
17	29,11	(q)		$11b-CH_3$
18	27,66	d		6a
19	19,63	t		5

Massenspektrum:
Molekülpeak M^+ bei m/e = 285

Methiodid: Fp 252-255 °C (Ethanol/Ether)
$C_{20}H_{30}NOI$ MG 427,37
Ber.: C 56,21 H 7,08 N 3,28
Gef.: C 56,28 H 7,10 N 3,31

3-Methoxy-3,11b-dimethyl-2,3,3a,4,5,6,6a,7,11b,11c-decahydro-1H-dibenz[f,ij]isochinolin *60h*

Ausbeute: 52%, braunes Öl
DC: Rf = 0,51 (Fl. 6)
$C_{19}H_{27}NO$ MG 285,43

^{1}H-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:
δ(ppm) = 7.30-6.60 (m, 3H, aromatisch)
3.88 (s, 3H, $-OCH_3$)
3.12-0.7 (überlagerte Signale, davon bei
2.40 s für $-N-CH_3$
1.23 s für $11b-CH_3$)

^{13}C-NMR-Spektrum der Base in $CDCl_3$:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Berechnet	Zuordnung
1	157,42	s	159,3	8
2	141,28	s	142,0	11a
3	126,53	d	125,8	10
4	124,50	s	120,9	7a
5	116,86	d	116,8	11
6	106,96	d	110,77	9
7	60,64	d		3a
8	55,07	q		$-OCH_3$
9	52,95	t		2
10	47,80	d		11c
11	41,35	q		$-N-CH_3$
12	36,96	s		11b
13	35,87	t		1
14	32,75	q		$11b-CH_3$
15	29,69	t		6
16	29,20	t		4
17	27,02	d		6a
18	23,81	t		7
19	19,39	t		5

Massenspektrum:

Molekülpeak M^+ bei m/e = 285

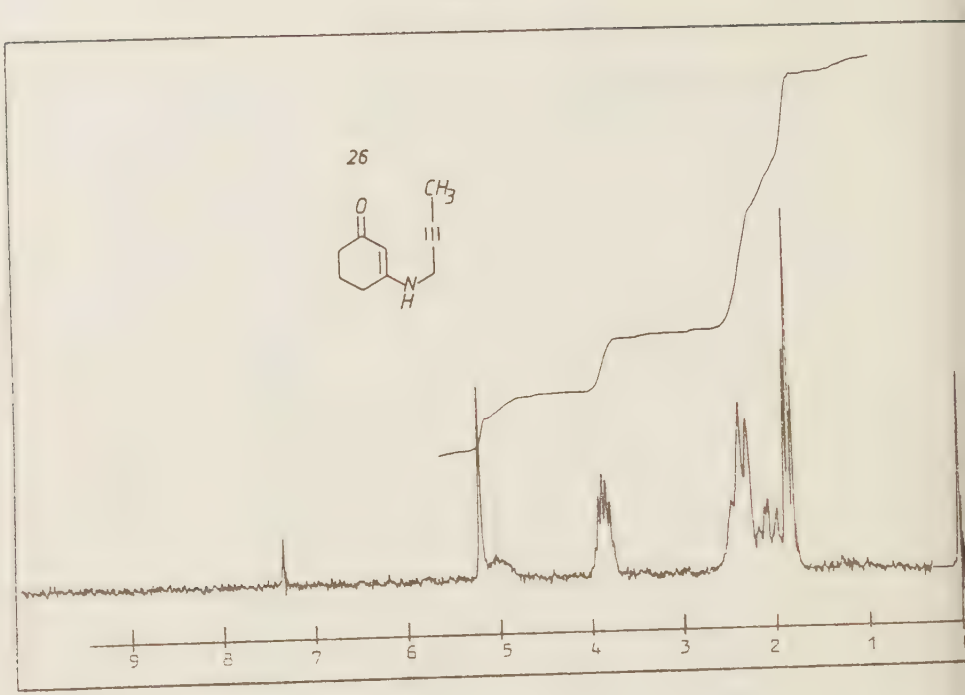
Methiodid: Fp: 258-63 °C (unter Zersetzung)

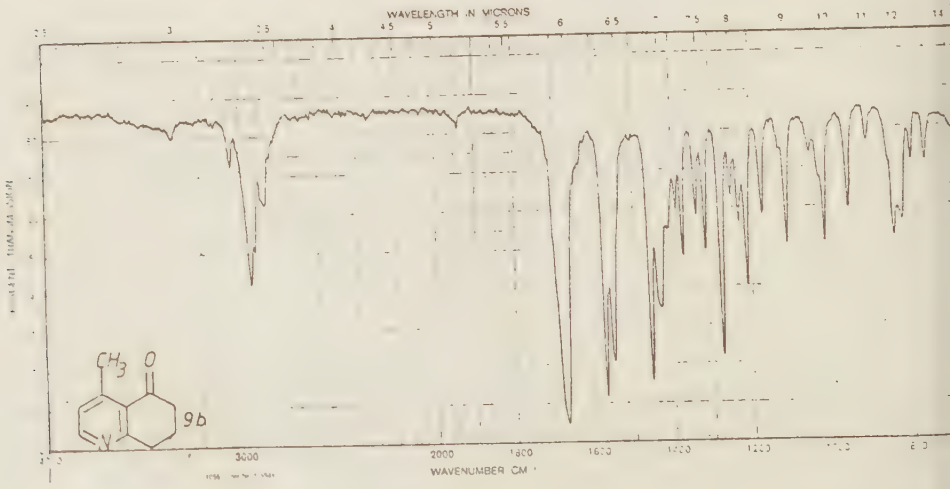
$C_{20}H_{30}NOI$ MG 427,37

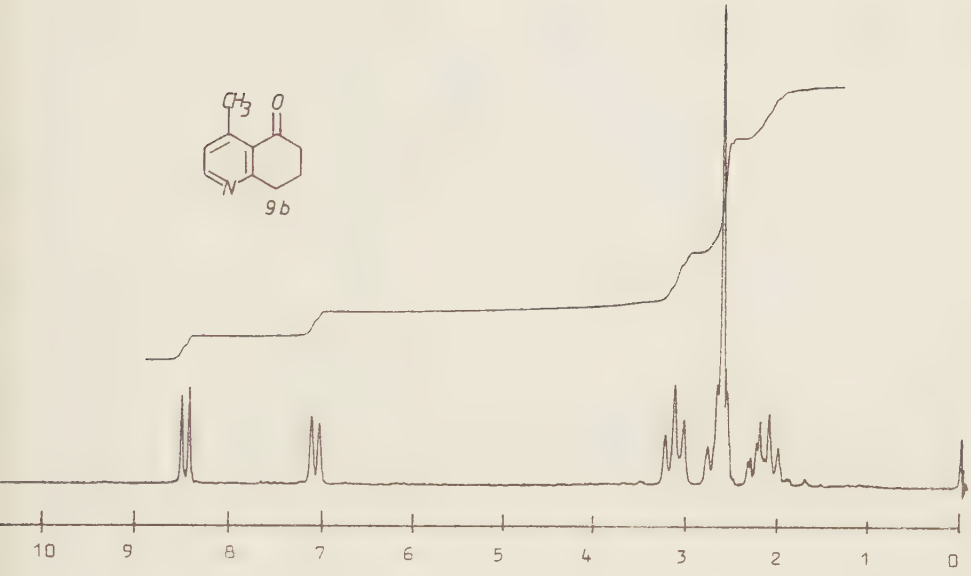
Ber.: C 56,21 H 7,08 N 3,28

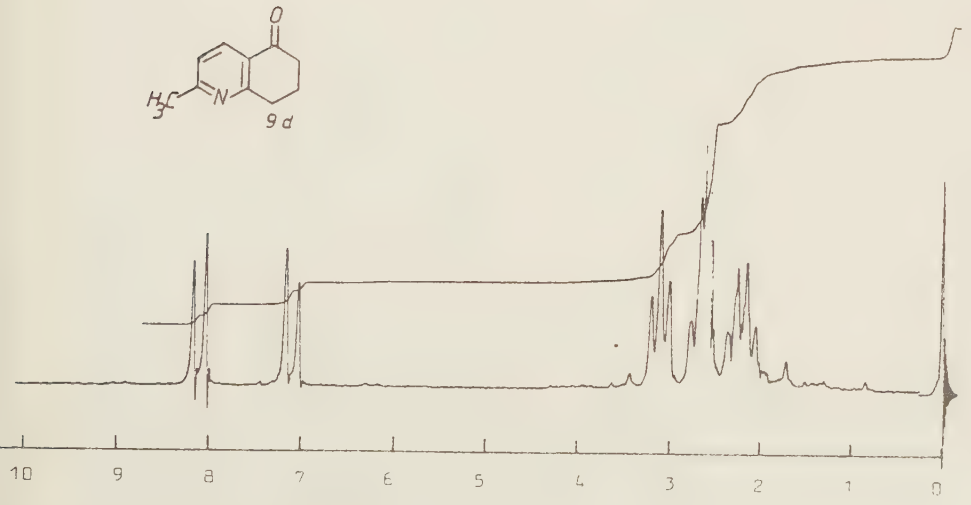
Gef.: C 56,06 H 7,09 N 3,41

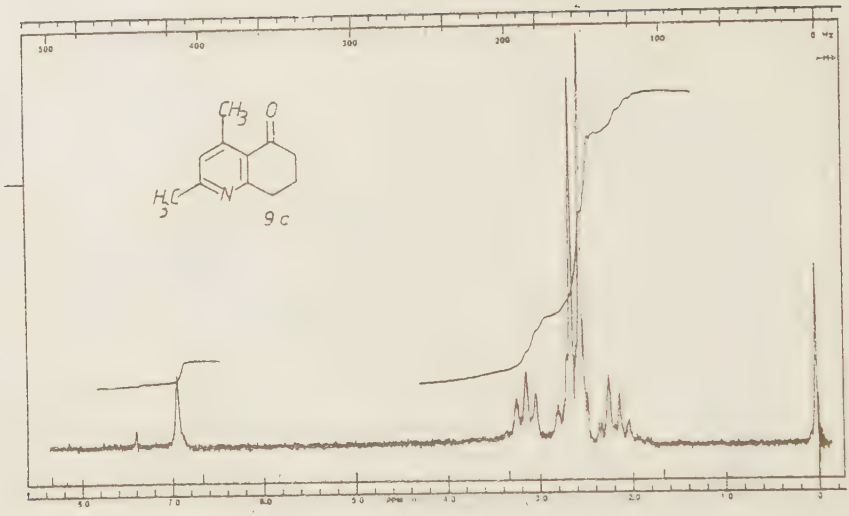
5) Spektrenkatalog:

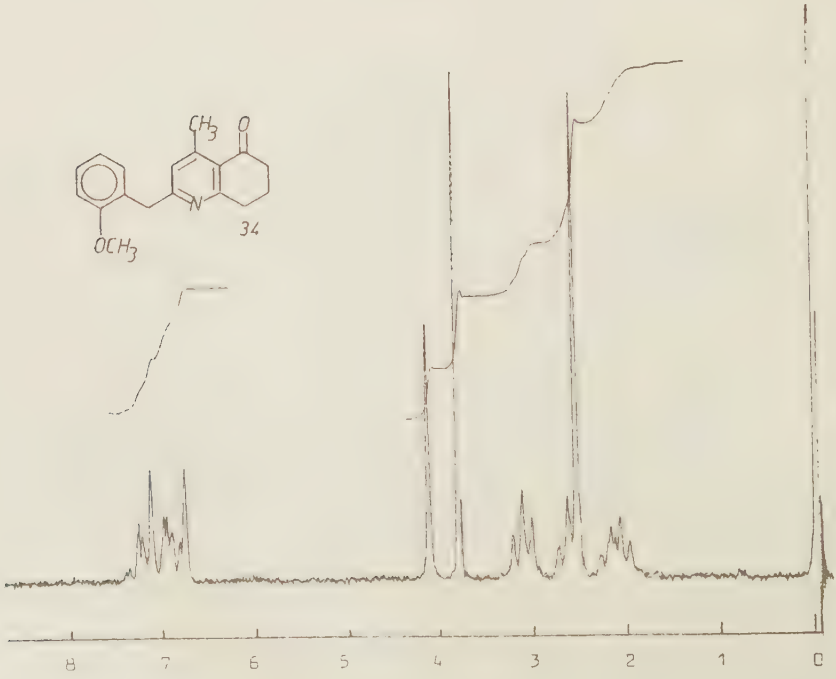

26
O
CH3
N
H
9
8
7
6
5
4
3
2
1

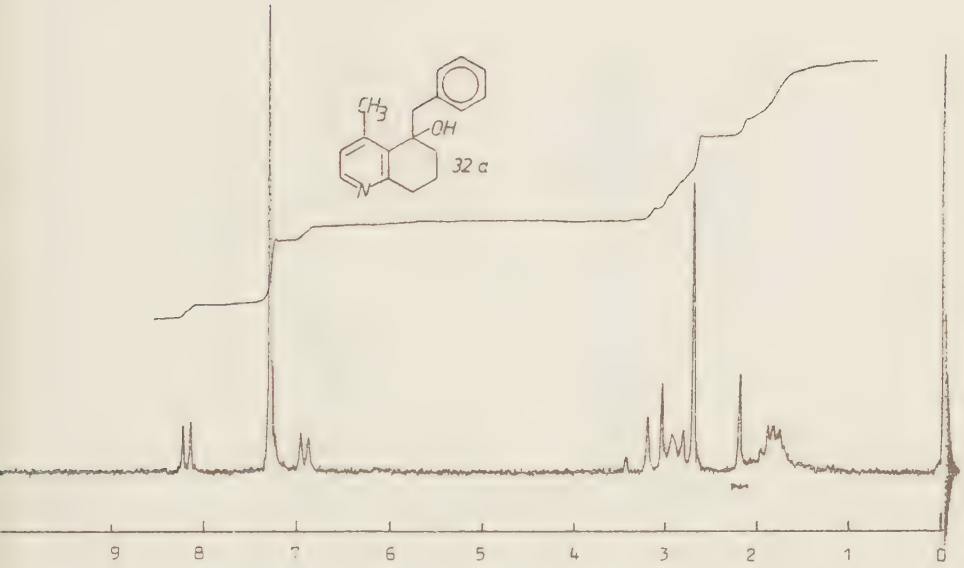

WAVELENGTH IN MICRONS
CH3
O
9b
3000
2000
1800
1600
1400
1200
WAVENUMBER CM

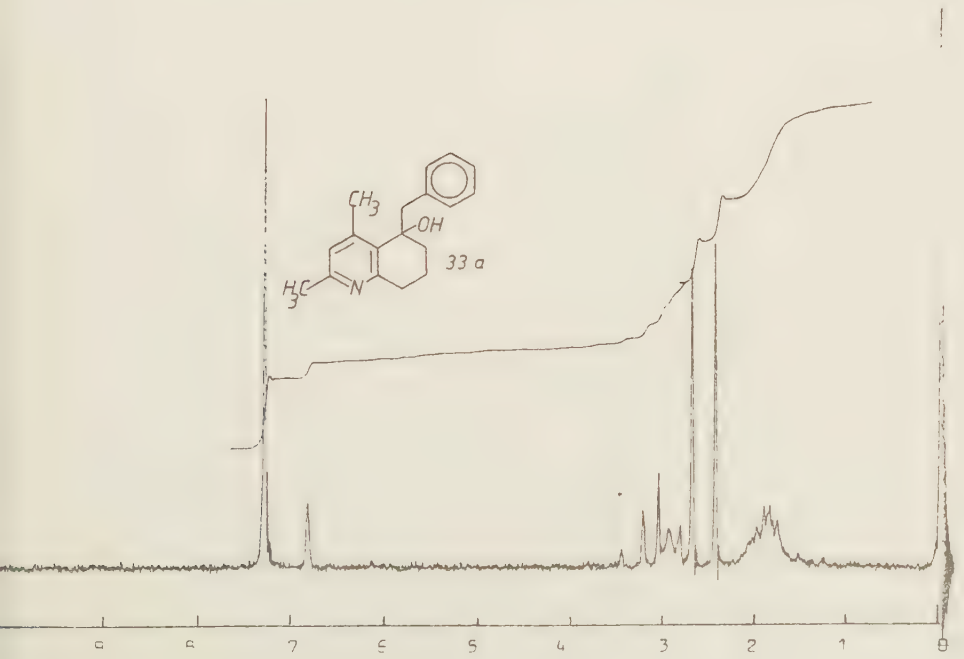

CH3
O
N
9b
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

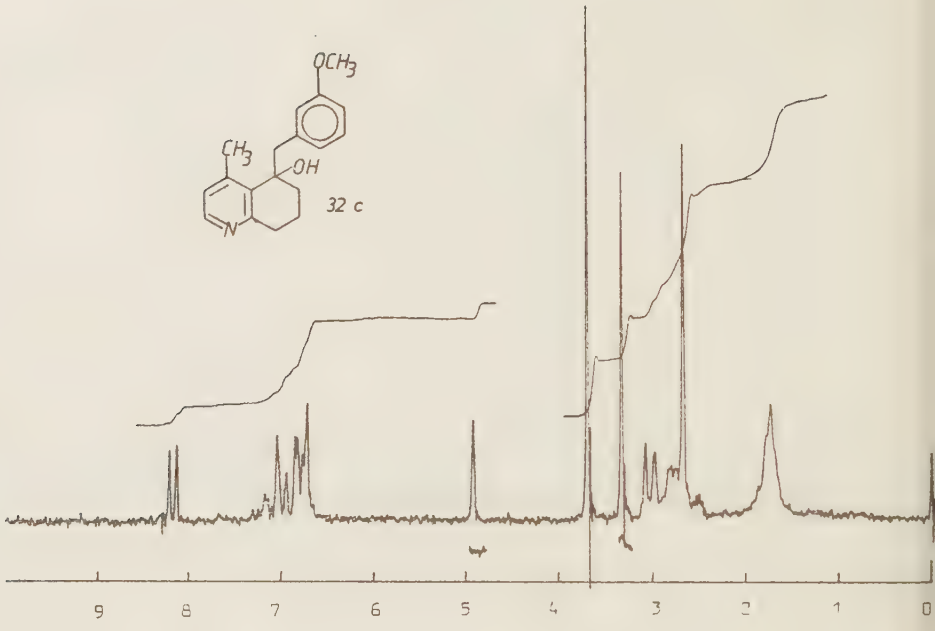

O
H3C
N
9d
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

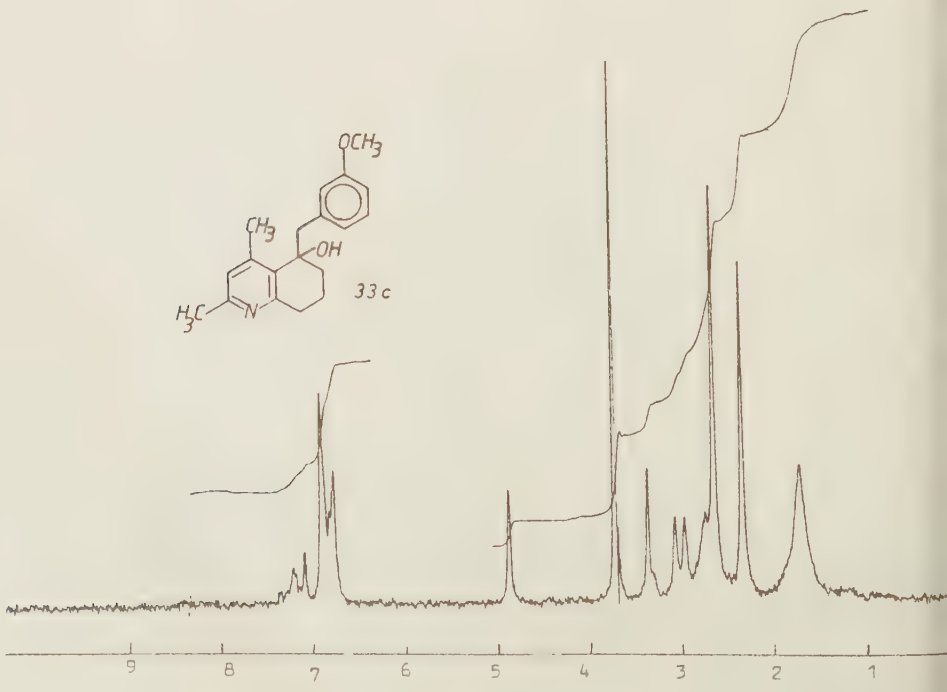

CH3
O
H3C
N
9c

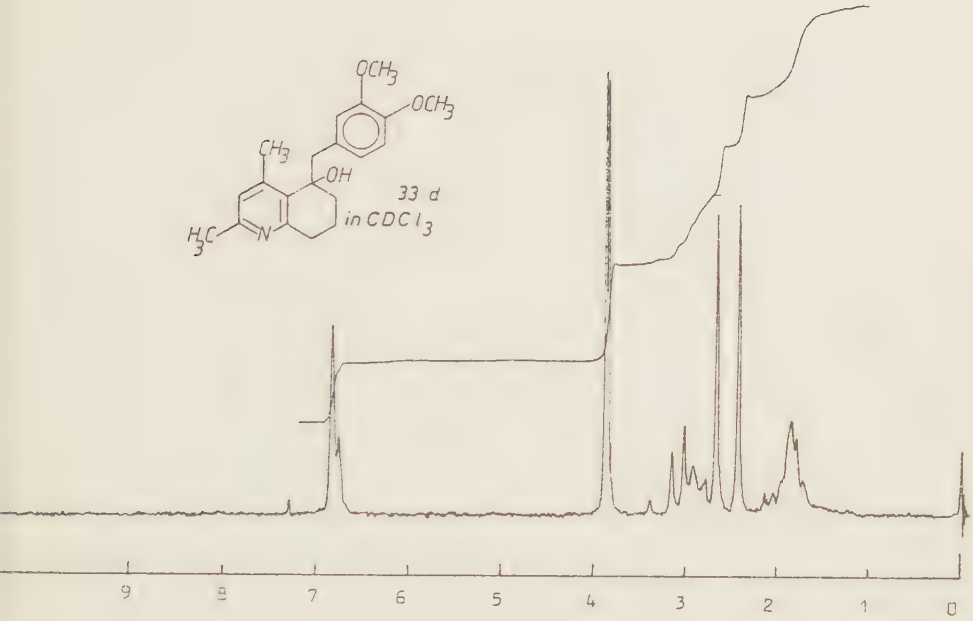

CH3
O
N
OCH3
34
8
7
6
5
4
3
2
1
0

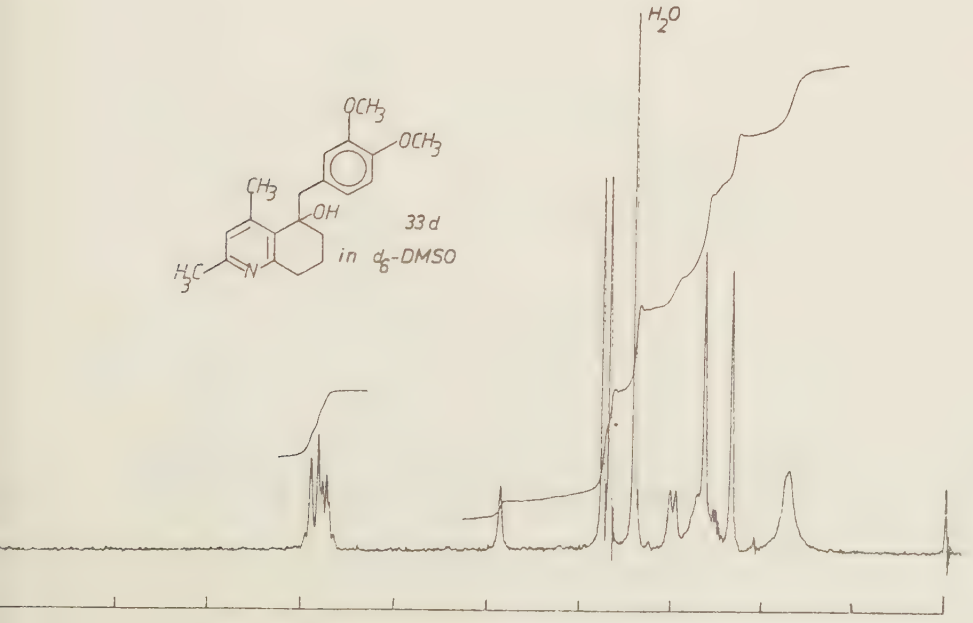

CH3
OH
N
32 a
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


CH3
OH
H3C
N
33 a
8
7
6
5
4
3
2
1
0

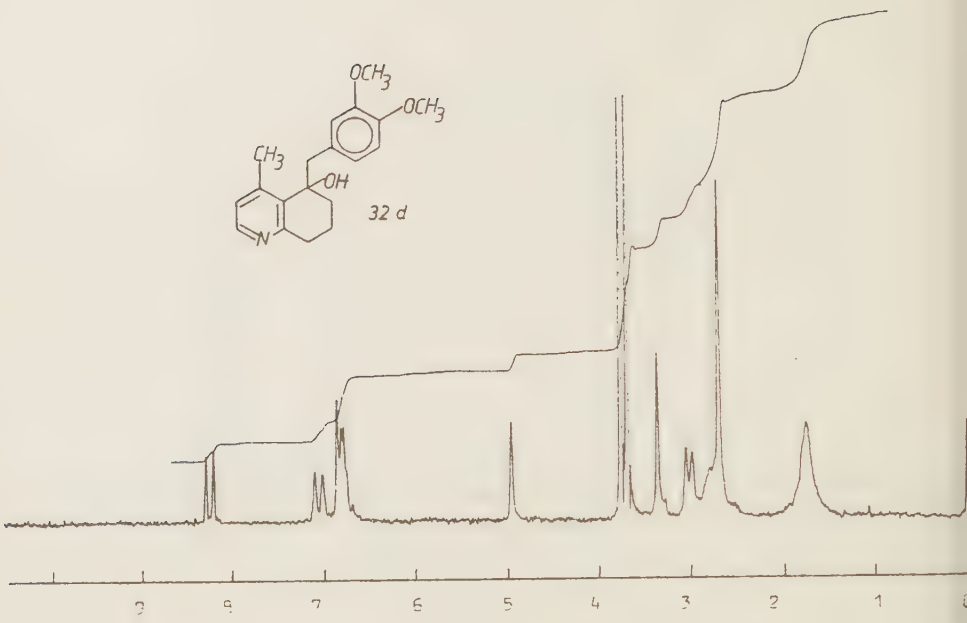

OCH3
CH3
OH
N
32 c
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


OCH3
CH3
OH
H3C
N
33 c
9
8
7
6
5
4
3
2
1

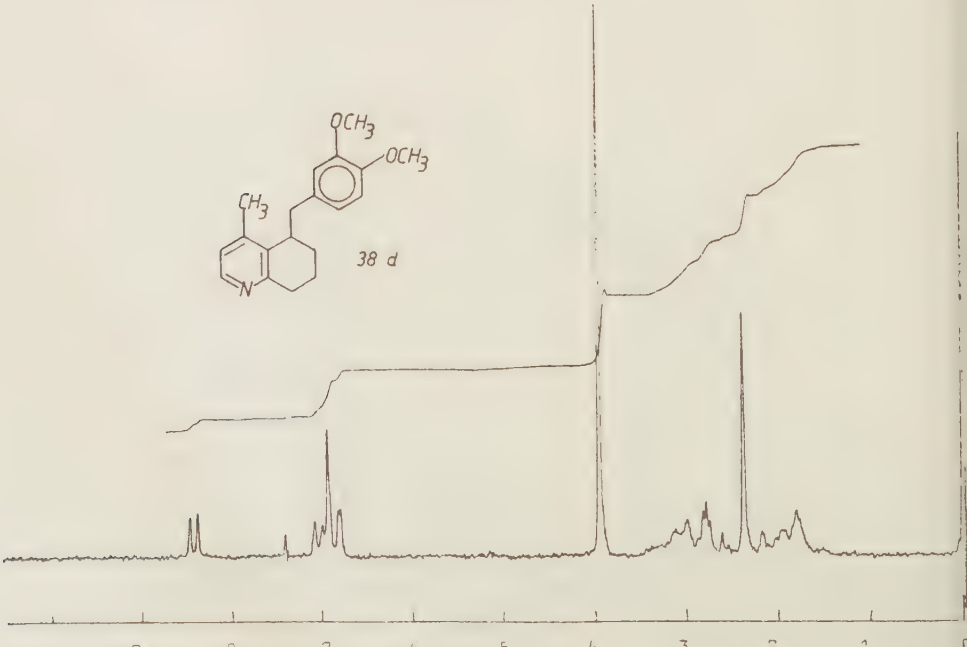

OCH3
OCH3
CH3
OH
33 d
in CDCl3
H3C
N
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

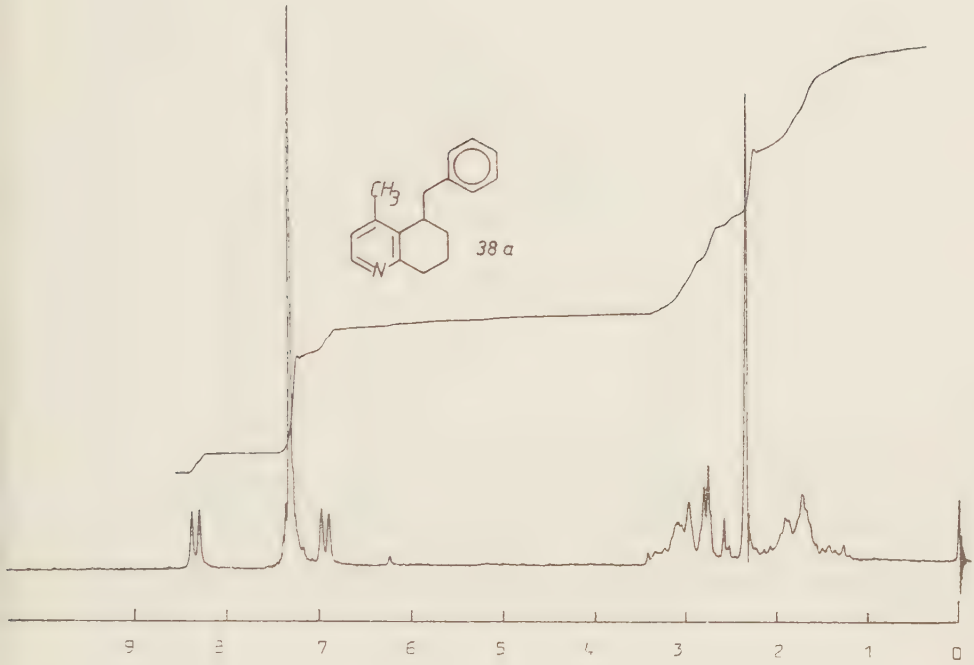

H2O
OCH3
OCH3
CH3
OH
33 d
in d6-DMSO
H3C
N

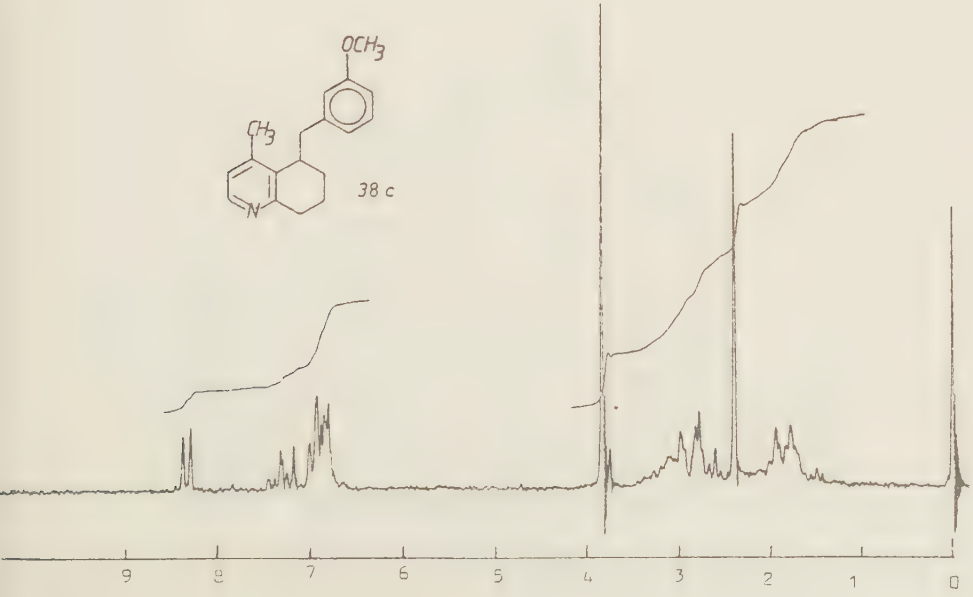
32 d

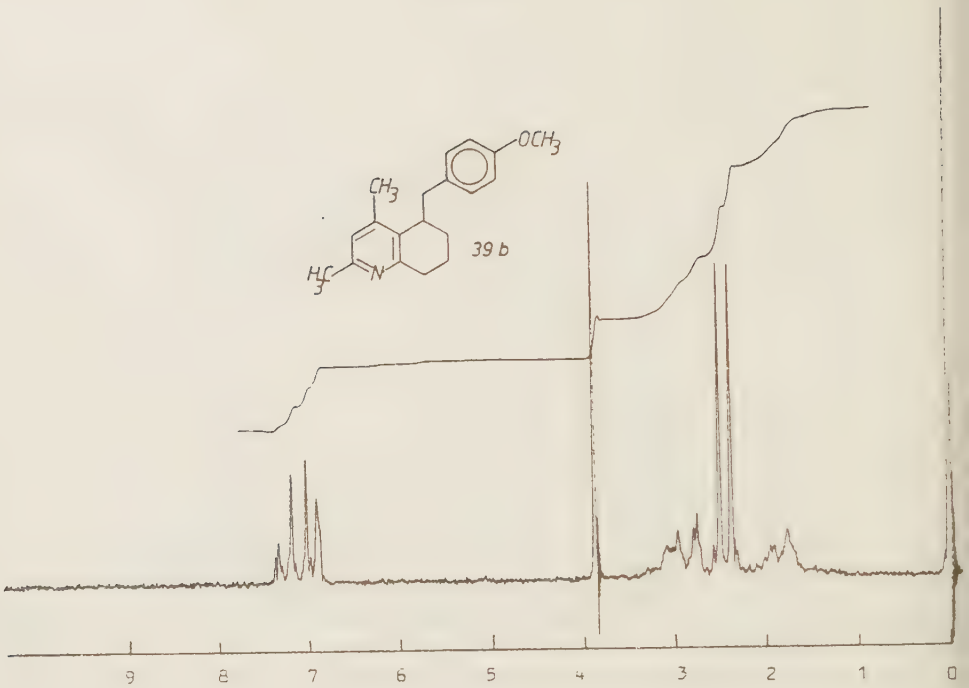


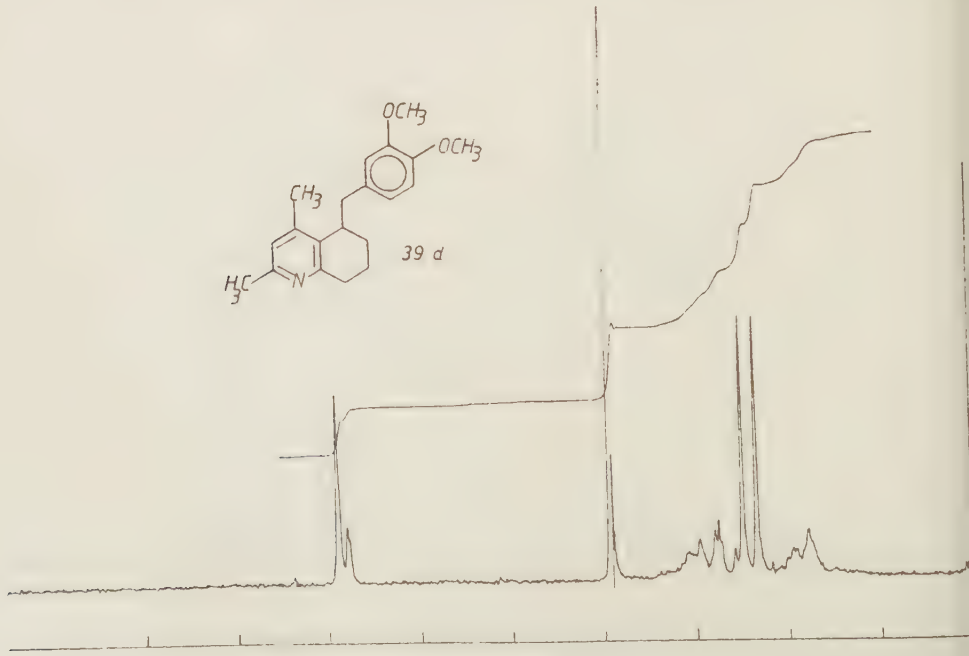
38 d

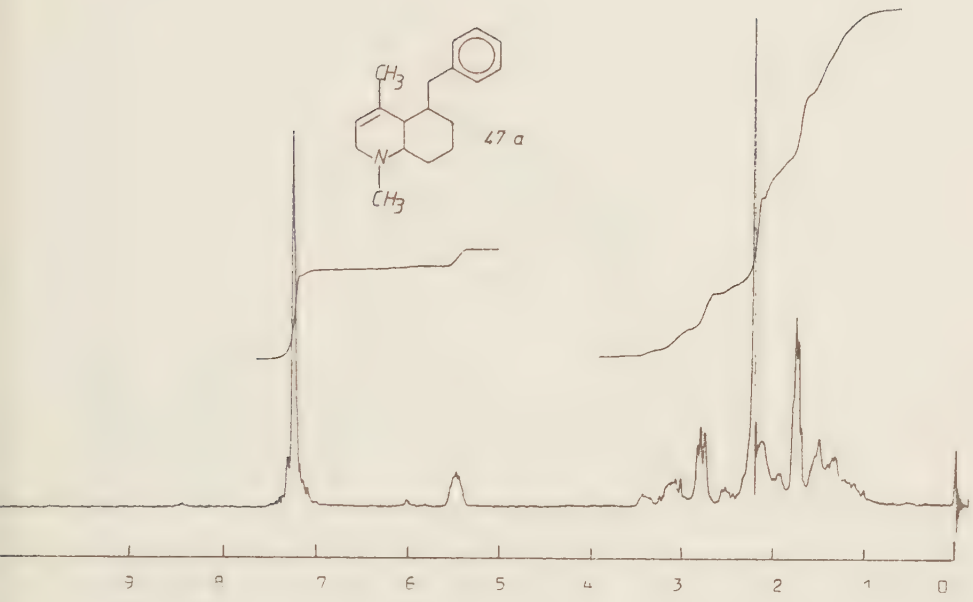


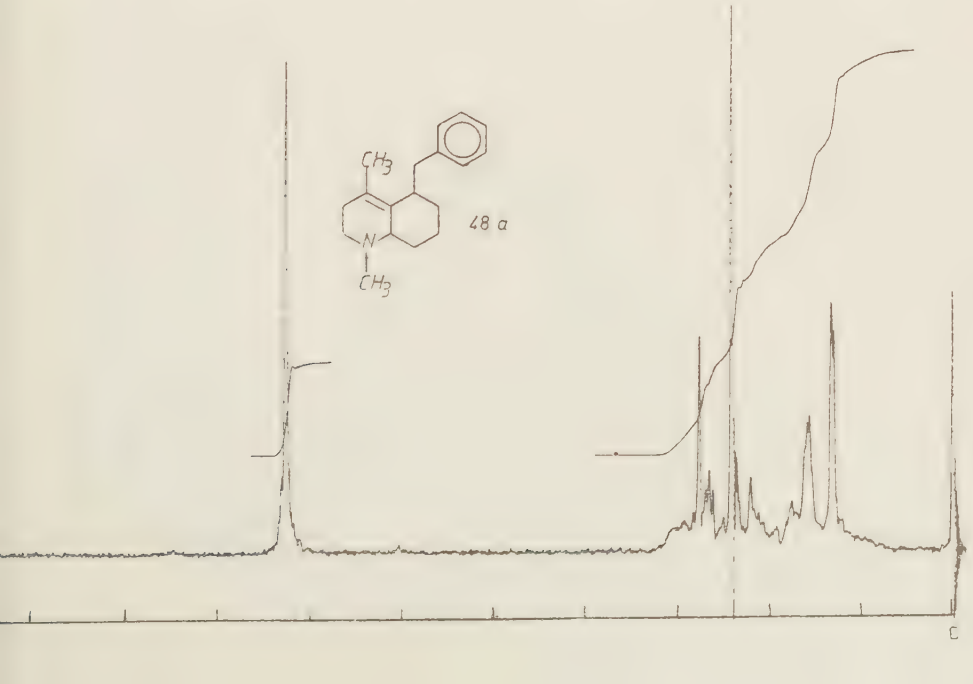

CH3
N
38 a
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


OCH3
CH3
N
38 c
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

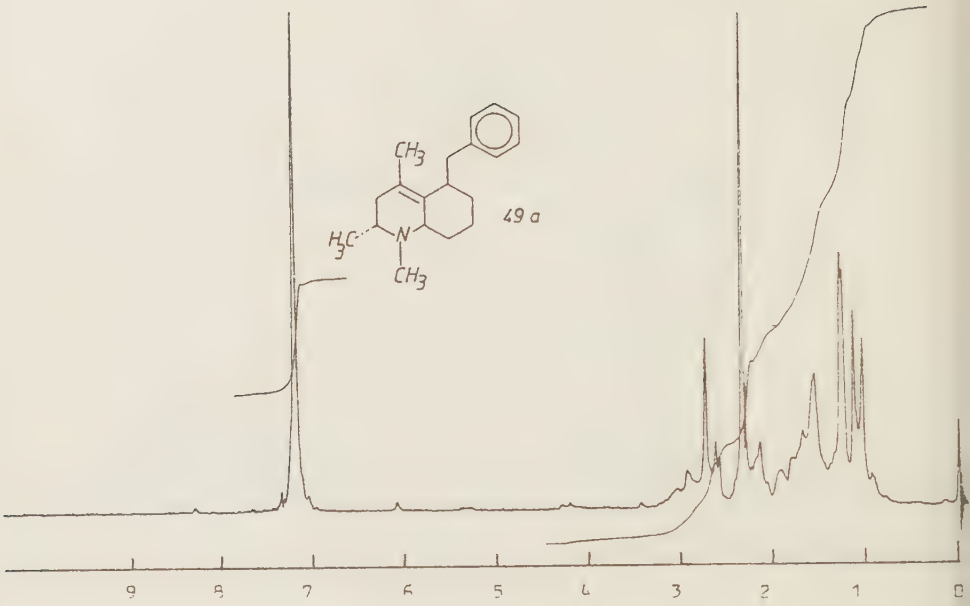

OCH3
CH3
H3C
N
39 b
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


OCH3
OCH3
CH3
H3C
N
39 d

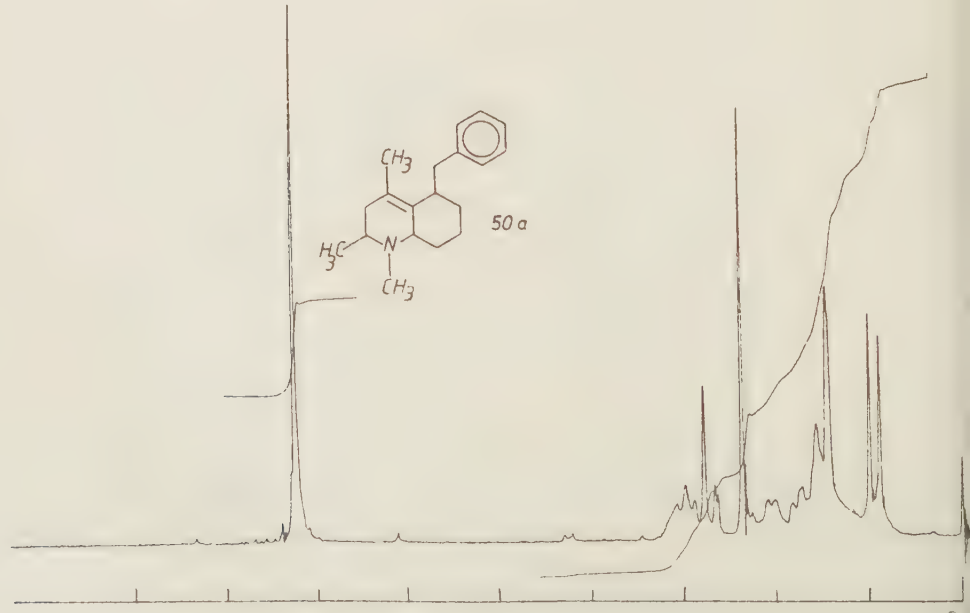

CH3
N
CH3
47 a
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

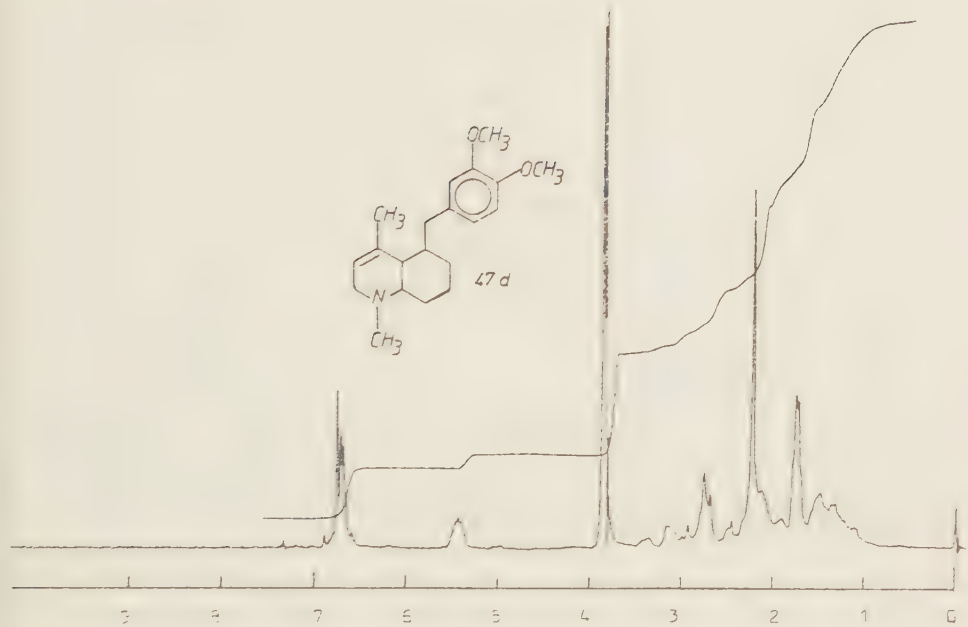

CH3
N
CH3
48 a

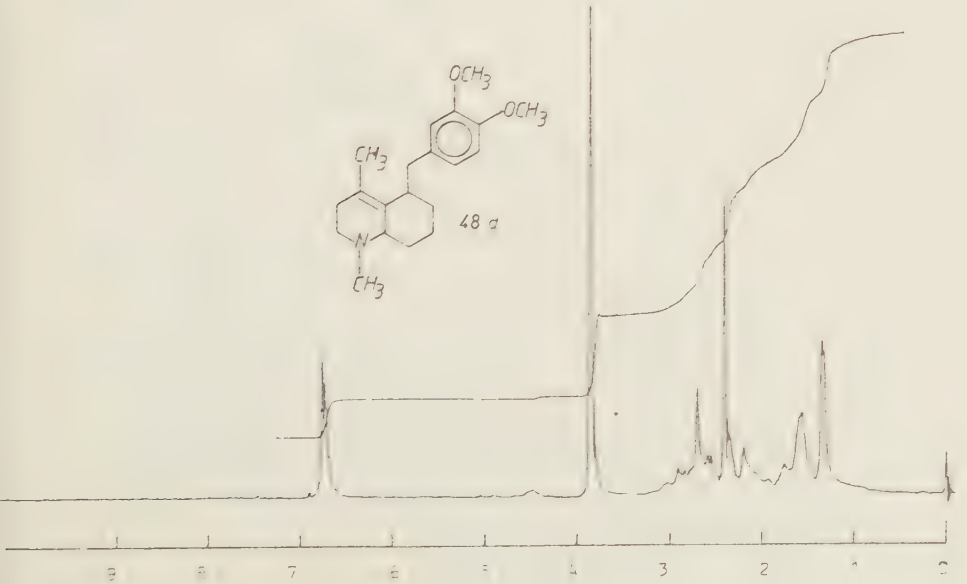
49 a

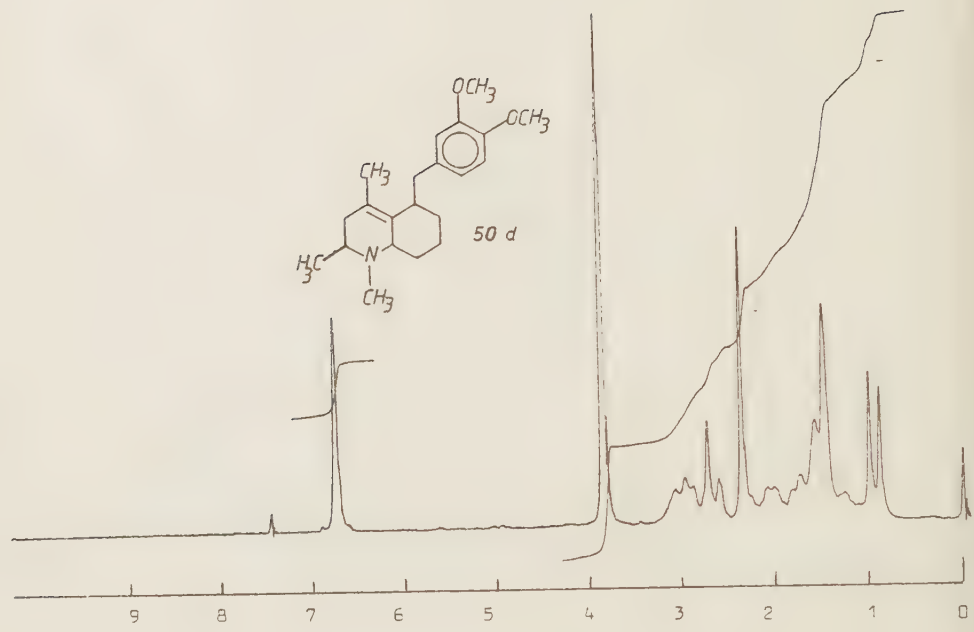


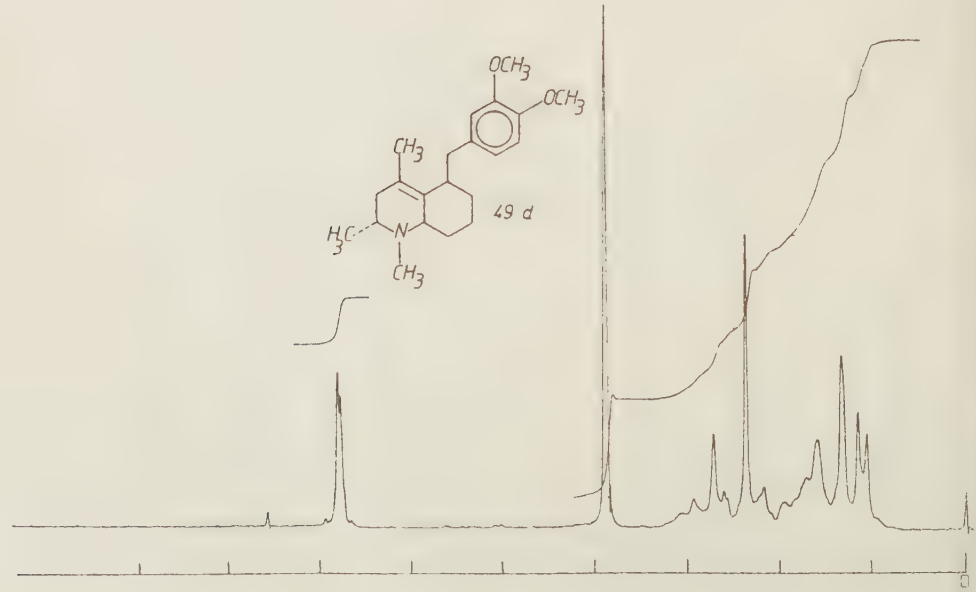
50 a

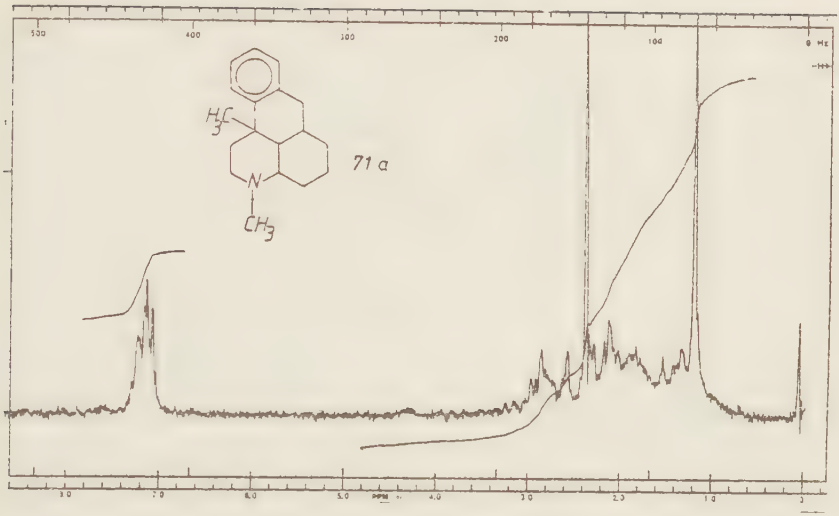


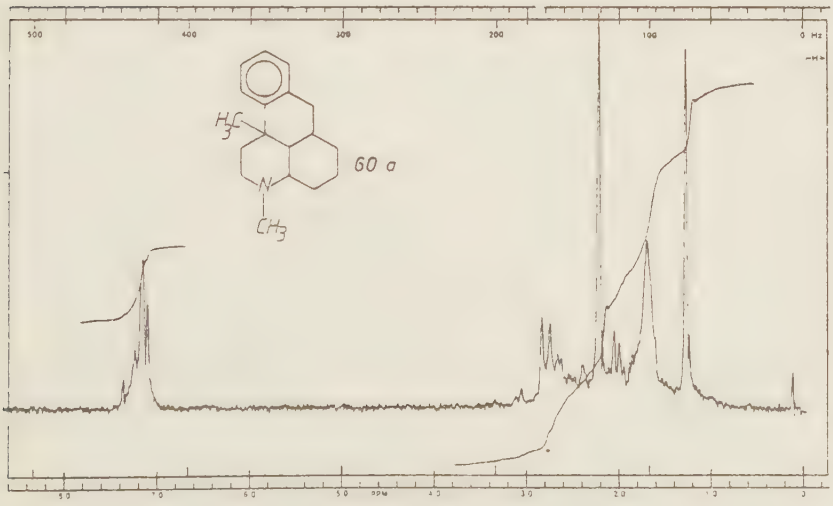

OCH3
OCH3
CH3
N
CH3
47 d

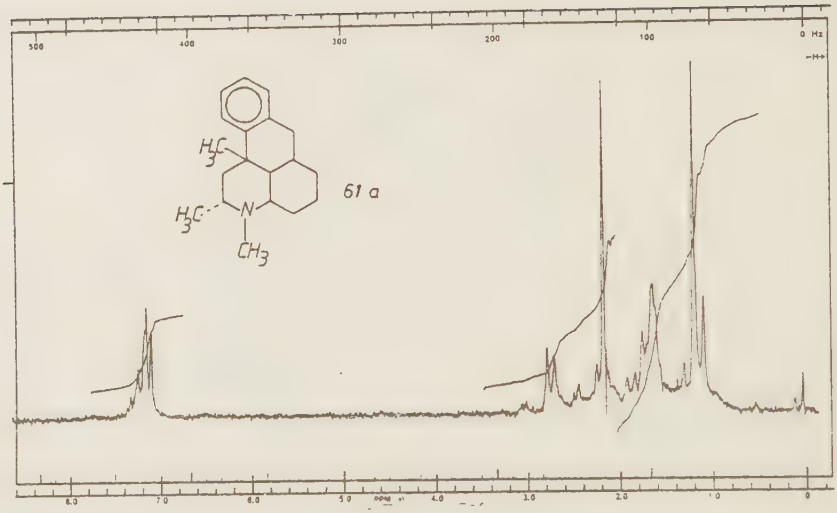

OCH3
OCH3
CH3
N
CH3
48 d

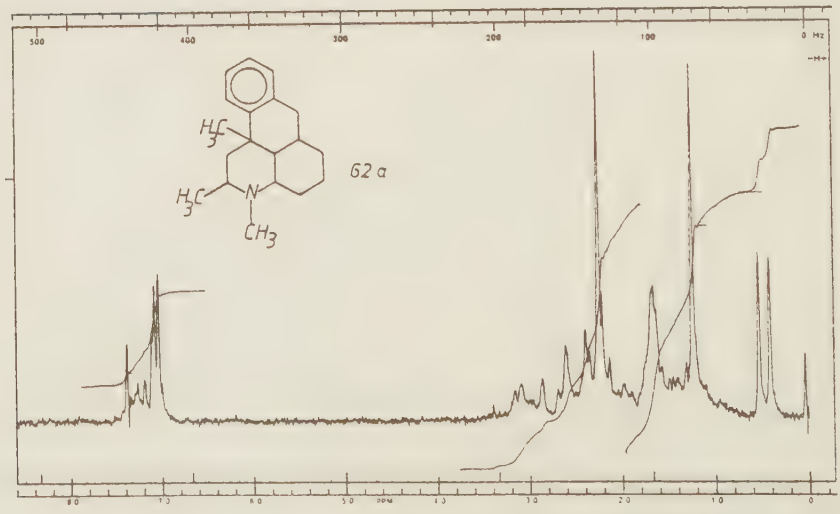

OCH3
OCH3
CH3
H3C
N
CH3
50 d
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

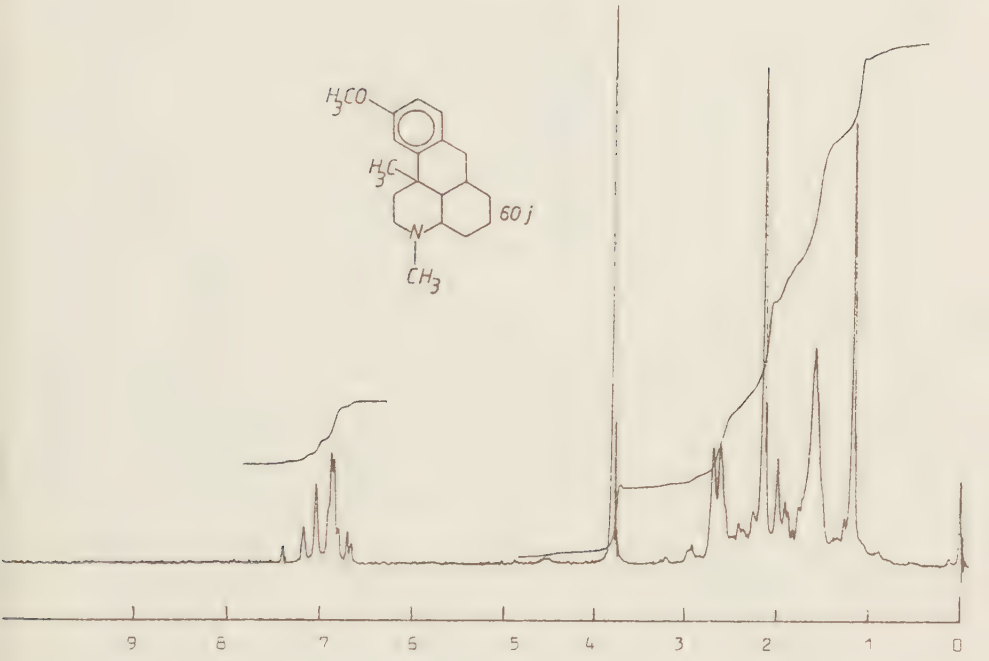

OCH3
OCH3
CH3
H3C
N
CH3
49 d

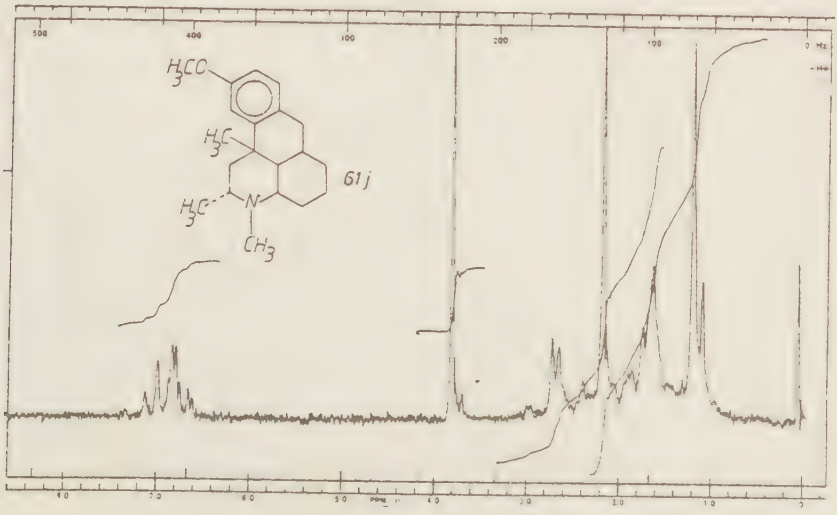

71 a

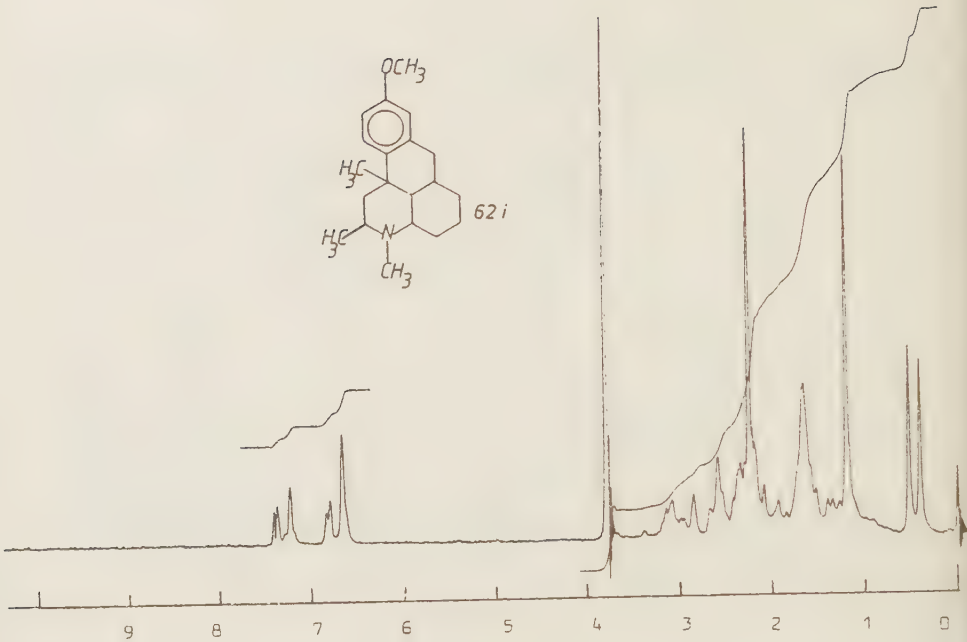

60 a

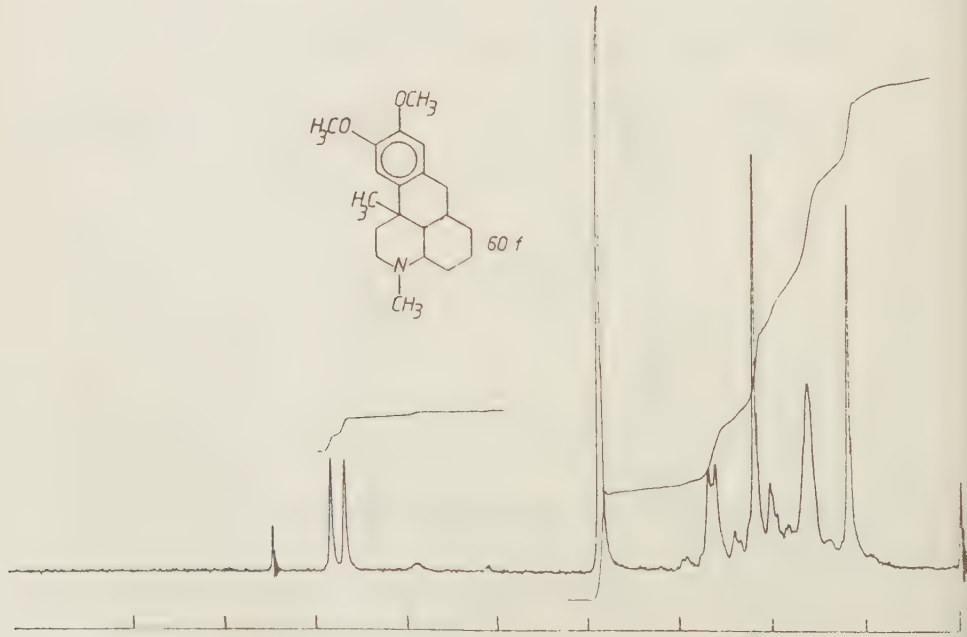

61 a

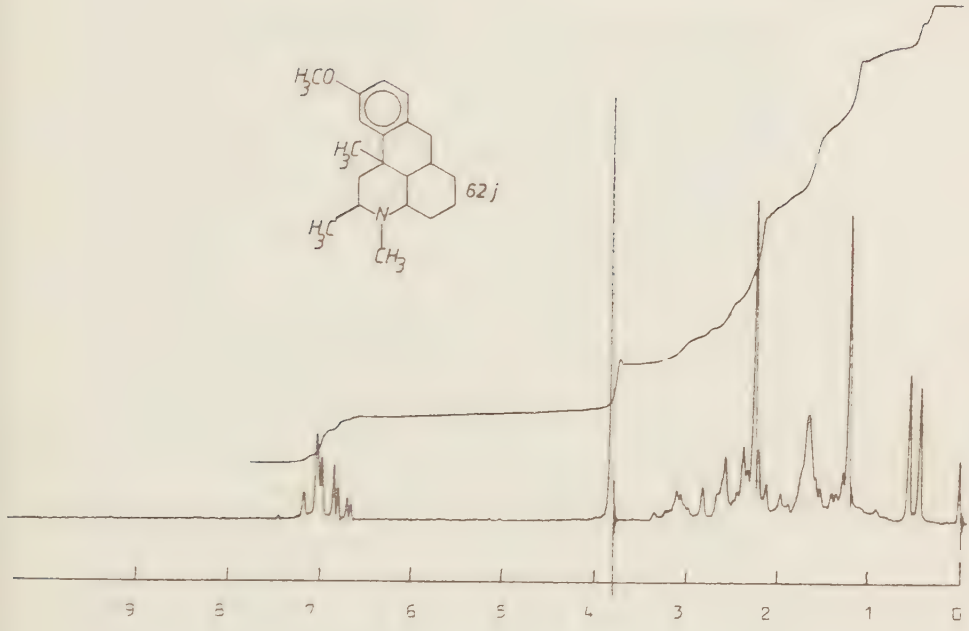

62 a


H3CO
H3C
N
CH3
60 j
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


H3CO
H3C
H3C
N
CH3
61 j


OCH3
H3C
H3C
N
CH3
62 i
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0


OCH3
H3CO
H3C
N
CH3
60 f


H3CO
H3C
H3C
N
CH3
62j
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

5. Literaturverzeichnis

1) R. Robinson, J.M. Gulland, J.Chem.Soc.(London) 1923, 980
R. Robinson, C.F. van Duin, J.C. Smith
J.Chem.Soc.(London) 1926, 903
2) C. Schöpf, Liebigs Ann.Chem. 452, 211 (1927)
3) R. Grewe, Naturwissenschaften 33, 333 (1946)
R. Grewe, A. Mondon, Chem.Ber. 81, 279 (1948)
4) M. Gates, J. Tschudi, J.Am.Chem.Soc. 74, 1109 (1952)
5) O. Eisleb, Chem.Ber. 74, 1433 (1941)
J.Med.Chem. 4, 213 (1942)
6) E.L. May, J.Org.Chem. 21, 899 (1956)
E.L. May, J.G. Murphy, J.Org.Chem. 20, 257 (1955)
E.L. May, E.M. Fry, J.Org.Chem. 22, 1366 (1957)
N.B. Eddy, J.G. Murphy, E.L. May, J.Org.Chem. 22, 1370
E.L. May, N.B. Eddy J.Org.Chem. 24, 294, 1435, (1959)
J.G. Murphy, J.H. Ager, E.L. May, J.Org.Chem. 25, 1386
7) G. Ehrhardt, H. Ruschig, Arzneimittel, Bd 1, 88
2. Auflage, Verlag Chemie
8) E. Reimann, Liebigs Ann.Chem. 1978, 1963
E. Reimann, Arch.Pharm. (Weinheim) 312, 772-776 (1979)
9) N.Lodde, Dissertation Bonn 1979
N.Lodde, E. Reimann, Arch.Pharm. (Weinheim) 312, 940 (1979)
N.Lodde, E. Reimann, Arch.Pharm. (Weinheim) 313, 951 (1980)
10) E. Reimann, J. Schwaetzer, F. Zymalkowski
Liebigs Ann.Chemie 1975, 1070
G. Bauer, Dissertation München 1982
F.J. Smith, G.R. Proctor, J.Chem.Soc.Perk.Tr.1, 1980, 2141
11) M. Kothari, E. Reimann, F. Zymalkowski,
Liebigs Ann.Chem. 1975, 1065
E. Reimann, R. Reitz, Liebigs Ann.Chem. 1975, 1081
12) C. A. 81, 120505 n (1974)
13) F. Zymalkowski, H. Rimek, Arch.Pharm. 294, 759 (1961)
14) H/W, 7/2c S 2315
15) A. Maquestiau, Y. van Haverbeke, J.J. Vanden Eynde
et N. de Pauw, Bull.Soc.Chim.Belg. 88, 671 (1979)
16) E. Pretsch, Th. Clerc, J. Seibl und W. Simon
Tabellen zur Strukturaufklärung org. Verbindungen
mit spektroskopischen Methoden, Springer Verlag 1976

17) Dudley X. Williams, Jan Fleming
Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979, S 87
18) Thomas Clerc, Erno Pretsch, Kernresonanzspektroskopie, S 9
Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main, 1970
19) E. Reimann, R. Reitz, Liebigs Ann.Chem. 1976, 610
20) H. Klar, F. Zymalkowski, Arch.Pharm. 307, 577 (1974)
21) F. Bohlmann, D. Rahtz, Chem.Ber. 90 (1957) 2265
22) Charoon Ruangsiyanand, H.J. Rimek, F. Zymalkowski
Chem.Ber. 103, 2403
23) C.A. 87, 23081 n (brit. Pat.)
24) C.A. 75, 152990 j (1971)
25) H/W 4/1c, S 183
26) Adrian C.W. Curran, J.Chem.Soc.Perk. I, 975 (1976)
27) Eine Zusammenfassung über die Reaktionen von Enaminonen
siehe bei:
J.V. Greenhill, Chem.Soc.Rev. 1977, (6) 277
28) Karen Berg-Nielsen, Lars Skattebol, Acta Chem.Scand.
B 32, (1978) 553
29) E. Hardegger, E. Nikles, Helv.Chim.Acta 40, (1957) 1016
30) G. Bouchon, K.H. Spohn, E. Breitmaier, Chem.Ber. 106
1736 (1973)
31) J. Zsindely, H. Schmid, Helv.Chim.Acta, 51, 1510 (1968)
32) H. Scheurer, J. Zsindely, H. Schmid, Helv.Chim.Acta
56, 478 (1973)
33) A. Marszak-Fleury, Ann.Chim. 1958, 656
34) A. Marszak-Fleury, Bull.Soc.Chim.Fr. 490 (1958)
35) L. Brandsma, Preparative Acetylenic Chemistry, Elsevier
Publishing Company, Amst., London, New York 1971 S 39
36) Tetrolsäuresynthese: F.M. Simmross, P.Weyerstahl
Synthesis 1981, 72
37) Organikum, Deutscher Verlag d. Wissenschaften
Berlin 1975, 14. Auflage S 422
38) H/W 7/2c S 2310 f
39) G. O. Dudek, R.H. Holm, J.Am.Chem.Soc. 84, 2691
40) N.Lodde, Dissetation, Bonn 1979 S 73
41) H/W 7/2a S 688

42) N. Sugimoto, H.Kugita, T. Tanaka, J.Pharm.Soc. Japan 76 130 (1956)
43) R.E. Lyle, G.A. Heaver, J.Org.Chem. 40, 50 (1975)
44) E.Reimann, H. Unger, Arch.Pharm. 316, 210 (1983)
45) F. Hahne, Dissertation Bonn 1978 S 61
46) Organikum S 362
47) Organikum S 544
48) M.G. Van Campen, F. Meisner, St.M. Parmeter J.Am.Chem.Soc. 70, 2296 (1948)
49) H.Gilman, F. Schulze, J.Am.Chem.Soc. 47, 2002
50) F. Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen im Org.-Chem. Laboratorium F.Enke Verlag Stuttgart 1965 S 16
51) T. Nishida, J. Wahlberg, C.R. Enzell, OMR 9, 204 (1977)
52) M. Kothari, Dissertation Bonn 1969
53) F. Hahne, Dissertation Bonn 1978 S 9
54) L. Horner, H. Hoffmann, H.G. Wippel, Chem.Ber.91 62 (1958)
L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel u. G. Klahre Chem.Ber. 92, 2499 (1959)
zusammenfassend:
L. Horner, H. Hoffmann, W. Klink, H. Ertel, V.G. Toscano Chem.Ber. 95, 581 (1962)
55) als große Zusammenfassung:
W.S. Wadsworth Jr., Org. Reaktions 25, S 73 ff
56) umfassende Literatur zu Grignardreaktionen:
a) M.S. Kharasch, O. Reinmuth
Grignard Reactions of nonmetallic Substances
New York, Prentice-Hall 1954
b) A.N. Nesmeyanov u. K.A. Kocheshkov
Methods of Elemento-Organic Chemistry Vol 2
North-Holland Publishing Comp. Amsterdam 1967
57) H. Kropf in H/W 6/1a/2 S 932
58) M.G. Van Campen, D.F. Meisner, St.M. Parmerter J.Am.Chem.Soc. 70, 2296 (1948)
59) A.H. Jackson, G.W. Stewart, G.A. Charnock, J.A. Martin J.Chem.Soc. Perkin I, 1974, 1911
60) H. Decker, R. Pschorr, Chem.Ber., 37, 3396 (1904)
61) C. A. Fetscher, M.T. Bogert, J.Org.Chem. 4, 71 (1939)

62) J.F. Kefford, J.Chem.Soc. 1204 (1940)
63) R. Grewe, Al. Mondon, E. Nolte, Liebigs Ann.Chem. 564,164 ff
64) Drugs of the Future, Vol VI, Nr. 12, S 784 (1981)
65) Koichiro Yamada, Nabuo Itoh, Katsuo Iketsawa,
Akio Kiyomoto u. Takeo Iwakuma
Chem.Pharm.Bull. 29, 1848 (1981)
66) Eine Zusammenfassung über dieses Verfahren siehe:
C. Blomberg, F.A. Hartog, Synthsis 1977, S 18 f
67) H. Gilman, F. Schulze, J.Am.Chem.Soc. 47, S 2002 (1925)
68) G. Bauer, Dissertation München 1982
69) Über die Eigenschaften von DMSO als Lösungsmittel:
D. Martin, A. Weiser, H.J. Niclas, Ang.Chem. 79, 340 (1967)
70) H/W 13/1 S 189
71) G. A. Holmberg, Acta Chem.Scand. 9 (1955) 1555
72) E. Reimann in H/W 4/1c, 379 f
73) F. Zymalkowski, E. Reimann, Liebigs Ann.Chem. 715, 100
74) E. Reimann, I. Schwaetzer, F. Zymalkowski,
Liebigs Ann.Chem. 1075 (1975)
75) N. Lodde, Dissertation Bonn 1979, S 30
76) E. Reimann, I. Langwieler, Arch.Pharm. 311, S 924
77) F. C. Uhle, J.E. Krüger, A.E. Rogers
J.Am.Chem.Soc. 78, 1932 (1956)
78) Varian Katalog Bd. 1, 30
79) R.E. Lyle, P.S. Anderson
The Reduktion of Nitrogen Heterocycles with Complex
Metal Hydrides
Advances in Heterocyclic Chemistry, Bd 6 (1966) S 45
80) M. Ferles, J. Pliml, Adv.Heterocycl.Chem. 12 (1970) 43
81) R.E. Lyle in Heterocyclic Compounds, Pyridin and its
Derivatives, Ed. John Wiley and Sons, N.Y. Vol 14
Supp. Part 1, S 137 (1974)
82) E. Reimann, R. Keitz, Liebigs Ann.Chemie 1975, 1081
83) W. Dammertz, Dissertation Bonn 1978, S 22
84) M. Kothari, E. Reimann und F. Zymalkowski
Liebigs Ann. Chem. 1975 1065
85) Hahne Dissertation Bonn 1978 S13
86) F. Schenker, Ang.Chemie 73, 1 (1961)

87) siehe Ref. 6, S 128
88) N. Lodde Dissertation Bonn 1978 S 38
89) E.L. Eliel, F.W. Vierhapper, J.Am.Chem.Soc. 1975, 2424
90) F.W. Vierhapper, E.L. Eliel J.Org.Chem. 40, 2734 (1975)
91) E.L. Eliel, F.W. Vierhapper, J.Org.Chem. 41, 199 (1976)
92) F.W. Vierhapper, E.L. Eliel, J.Org.Chem. 42, 51 (1977)
93) F.W. Vierhapper, E.L. Eliel, J.Org.Chem. 44, 1081 (1979)
94) F.W. Vierhapper, E.L. Eliel, G. Zuniga
J.Org.Chem. 45, 4844 (1980)
95) L.M. Browne, R.E. Klinck, J.B. Stothers OMR 12, Nr 10 (1979)
S 561
96) Kazuo Tori, Taichiro Komeno, Tetrahedron Letters, 1157 (1974)
97) E. Wenkert et al. J.Am.Chem.Soc. 95, 4990 (1973)
98) H. Beierbeck, J.K. Saunders, J.W. ApSimon
Can.J.Chem. 55 (1977) S 2813
99) H. Friebolin, NMR-Spektroskopie, Taschentext 15
Verlag Chemie, Weinheim/ Bergstraße 1974, S 37
100) H. Günther, NMR-Spektroskopie,
G. Thieme Verlag Stuttgart 1973, S 82
101) G. Bauer, Dissertation München 1982, S 49 f
102) G.Thyagarajan u. E.L. May, J.Heterocycl.Chem. 8, 465
103) Ghatak, Chatterjee, Sanjal, J.Org.Chem. 44, 1992 (1979)
104) G.A. Olah, Friedel-Crafts and related Reactions
Vol II. Part 1, Interscience Publishers, N.Y. 1964
105) L.F. Fieser, M.Fieser, Reagents for Organic Synthesis
John Wiley and Sons, Inc. New York, 1967 S 523
106) D.C. Palmer, M.J. Strauss, Chemical Reviews, 1977 1-36
107) Anfärbereagentien für die Dünnschicht und Papier-
Chromatographie, E. Merck, Darmstadt 1970, S 25
108) F.E. King, T.J. King and L.C. Manning,
J.Chem.Soc. 1957, S 563
109) H/W 6/3 S 74
110) Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Bd 1
S 839 4. Ausgabe
111) H/W 10/4 552
112) Org. Synth., Coll.Vol. IV, 945
113) H/W 6/3 62

114) W.A. Ayer, L.M. Browne, S.Fung, J.B. Stothers
OMR, Vol 11, Nr.2 (1978) S 73
115) L.M. Browne, R.E. Klinck, J.B. Stothers
OMR, Vol 13, Nr 10, (1979) S 561
116) E. Reimann, Arch.Pharm.(Weinheim) 313, S 951 (1980)
117) T.Nishida, I. Wahlberg, C.R. Enzell, OMR, Vol 9
Nr. 4 (1977) S 204
118) G. Bauer, Dissertation München 1982 91 f
119) U. Thyroff, Dissertation München 1984
120) N. Lodde, E. Reimann Arch.Pharm. 313, 951 (1980)
121) E. Reimann, Liebigs Ann.Chem. 1978, 1963
122) E. Reimann, Arch.Pharm. 312, 772 (1979)
123) E. Reimann, W. Dammertz, Arch.Pharm. 313, 826 (1980)
124) G. Bauer, Dissertation München 1982 S 169
125) Vgl. Organikum S 222

Lebenslauf

07.03. 1956	Geboren in München Eltern: Josef und Annemie Friesinger
1962 - 1966	Besuch der Volksschule an der Amalienstraße in München
1966 - 1975	Besuch des humanistischen Wilhelmsgymnasiums in München
21. 6. 1975	Abitur
1975 - 1980	Studium der Pharmazie an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
8. 9. 1977	Erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
26. 4. 1979	Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
1. 5. 1979 - 30. 4. 1980	Pharmaziepraktikant in der Kaiser-Apotheke in München
ab 1. 5. 1980	Doktorand bei Herrn Prof. Dr. E. Reimann und wissenschaftliche Hilfskraft am Pharmazeutischen Institut, München
1. 7. 1980	Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
15. 7. 1980	Approbation als Apotheker

D. GRÄBNER
Dissertations- u. Offsetdruckerei
Gotenstraße 3
8602 Altendorf bei Bamberg
Telefon 09545 / 8791